

Раздел VII БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ В РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМАХ

Телефон для Арманда — как гидрант для собаки. Он не может пройти мимо, не воспользовавшись им. Разница только в том, что вместо лапы он поднимает трубку.

Миссис Арманд Хаммер о своем муже

Глава 27 ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

В этой главе мы рассмотрим сравнительные данные дыхательной системы человека и животных, не касаясь многогранных функций и физиологических особенностей органов дыхания. Мы рекомендуем читателю обратиться к специальной литературе и последним исследованиям, которые являются принципиальными в аспекте построения биомоделей и экстраполяции экспериментов на животных в отношении человека [11, 37, 53, 357, 558, 681].

Сравнительная характеристика органов дыхания

Носовая полость *человека* и *животных* делится носовой перегородкой на две половины. От носовой перегородки в правую и левую половины носовой полости отходят по две завитые раковины, образуя при этом узкие проходы. Слизистая оболочка, покрывающая носовую полость, богата кровеносными сосудами и имеет сложные складки, чем способствует очищению поступающего воздуха от пыли, а также увлажняет и обогревает его. Внутри гортани (larynx) имеются связки, участвующие в формировании голоса.

Трахея *овец и баранов* состоит из 48–50 колец. В грудной полости до бифуркации трахея отдаёт в верхушку правого лёгкого особый эпартериальный бронх.

Трахея *мини-свиней* цилиндрическая и состоит из 32–36 колец. Концы колец на дорзальной стороне или заходят друг за друга, или же едва касаются. У мини-свиней, как и у *жвачных*, трахея отдает для верхушечной доли правого лёгкого эпартериальный бронх.

Трахея *собак* содержит более 40 колец (42–46) и формой напоминает цилиндр, лишь слегка уплощённый в дорзо-вентральном направлении. Дорзальные тонкие и гибкие концы колец трахеи не сходятся друг с другом, а скрепляются соединительнотканной мембраной. Поперечный мускул трахеи лежит снаружи, дорзально на кольцах трахеи. Слизистая оболочка довольно плотно примыкает к мембране с внутренней стороны.

У *кошек* трахея состоит из 38–43 хрящевых колец. В гортани кошек нет клиновидных хрящей, слизистая оболочка гортани не образует карманов, позади надгортанника имеются боковые выросты.

У *морских свинок* трахея около 3,5 см в длину, диаметром 3–5 мм. Хрящевые кольца сзади не замкнуты.

У *крысы* трахея состоит из 30 хрящевых полуколец и выстлана двухслойным эпителием.

Лёгкие *мини-свиней* ясно дольчатые: на правом лёгком выделяется верхушечная доля, отграниченная широкой вырезкой от сердечной доли, которая узкой и глубокой щелью отъединена от большой диафрагмальной доли. Добавочная доля имеется. Левое лёгкое состоит из долей того же числа и наименования, за исключением, разумеется, добавочной доли. На поверхности лёгкого заметен ячеистый рисунок, отражающий характер структуры органа из мелких долек, разделённых прослойками соединительной ткани; однако, рисунок не так рельефен, как у рогатого скота.

Лёгкое *жвачных* ясно разделено на доли значительными надрезами. В левом лёгком насчитывают три доли: верхушечную, сердечную и диафрагмальную. В правом лёгком, помимо указанных трёх долей, существует лежащая медиально-добавочная доля. Весьма характерно для жвачных, что бронх для правой верхушечной доли отделяется от трахеи до её бифуркации; сама верхушечная доля подразделяется широкой вырезкой на две лопасти, в результате чего в правом легком оказывается пять долей.

Дольчатость лёгких у *собак* выступает особенно ясно, так как междолевые вырезки (за исключением передней левой) непосредственно достигают основных бронхов. Левое лёгкое имеет три обычные доли: верхушечную, сердечную и диафрагмальную, причём сердечная вырезка в промежутке между третьим и седьмым межрёберными пространствами оставляет вентральный участок сердца (сердечной сорочки) неприкрытым. В правом лёгком насчитывают четыре доли благодаря наличию добавочной доли. Верхушечная доля этого лёгкого нередко раздвоена.

Общая площадь альвеол у собак составляет 100 м^2. Весят легкие приблизительно 1/60–1/90 часть тела собаки и характеризуются хорошо выражен-

ной дольчатостью. Левое легкое имеет три доли (верхушечную, сердечную и диафрагмальную), а правое — четыре (верхушечную, которая может быть раздвоена, сердечную, диафрагмальную и дорсальную добавочную). Жизненная емкость легких собаки весом около 10 кг составляет 500–550 мл, величина выдоха 40–60 мл.

Суженные куполы плеврального мешка у собаки углубляются в шейную область за пределы I ребра. Правая и левая плевральные полости сообщаются между собой, имея в нижнем участке средостения отверстие. Это подтверждается не всеми авторами, особенно в отношении *щенков*. Но осторожность при пункции плевры следует соблюдать.

Легкие *кошек* составляют всего лишь 0,62% веса тела, причем на правое легкое приходится 41,5% (7,9 г), а на левое — 58,5% (11,1 г). Частота дыхания 20–30 в минуту. Минутный объем легких равен 1000 $см^3$. Верхушечный купол плеврального мешка, как и у собак, справа и слева вступает в шейную область за передний край первого ребра. Особенностью строения органов грудной полости кошек является то, что у взрослых животных правая и левая плевральные полости сообщаются между собой в области заднего средостения. Поэтому при вскрытии одной из полостей наступает двусторонний пневмоторакс, как и у *собак*.

У *кролика* легкие и дыхательная часть носовой полости по сравнению с другими животными развиты недостаточно. Вес дыхательного аппарата по отношению к весу тела составляет около 1,28%, причем вес лёгких 0,33–0,38% веса тела. Частота дыхания от 50 до 100 в минуту. Выдох на 1/3 длиннее вдоха, дыхательный коэффициент при 20° С равен 0,83. Правое легкое разделено на четыре доли (верхушечную, сердечную, диафрагмальную и добавочную), левое — на три (редуцированную верхушечную, сердечную и диафрагмальную). Правое легкое тяжелее левого и весит 12 г, а левое — 11 г. Плевральные полости правого и левого легкого у кроликов между собой не сообщаются.

У *морских свинок* правое легкое разделено на четыре доли: верхушечную, сердечную, диафрагмальную и добавочную; левое на три: верхушечную, сердечную и добавочную. Вес обоих легких у морских свинок равен около 3,8 г. Правое легкое весит на 10–15% больше левого. Частота дыхательных движений 80–130 в минуту. Гладкая мускулатура дыхательных путей весьма чувствительна к воздействию гистамина и претерпевает выраженные изменения при анафилактическом шоке. Реактивность лимфатической системы легких морской свинки настолько высока, что даже при незначительных механических и бактериальных раздражениях быстро возникает лимфаденит, острые аллергические реакции, отек Квинке, развивается туберкулёз (табл. 70).

У *крыс* левое легкое состоит из одной, а правое из четырех долей: верхушечной, сердечной, диафрагмальной и добавочной. У молодых белых крыс весом 130–150 г правое легкое весит 0,45 г, а левое — 0,4 г. У взрослых крыс

(200—250 г) правое легкое весит 1,05 г, а левое — 0,8 г. Частота дыхания 110—150 в минуту.

Левое легкое у *хомячка* состоит из одной доли, а правое имеет верхушечную, сердечную и диафрагмальную и добавочную доли.

Аналогично строение лёгких и у *мышей*. Интересно, что при прочих равных условиях потребление кислорода у разных линий одного вида может разниться. У линий C57BL/6J самки B6 потребляют несколько меньше кислорода, чем самцы; так, например, в возрасте 35—42 дня при температуре 29° С самки потребляют 1,41 мг/г кислорода в час, а самцы — 1,47 мг/г (у мышей DBA/2 наблюдается обратная картина) [63]. Мыши – удобная биомодель для изучения туберкулеза (табл. 70)

Регистрация дыхания

В сравнительных исследованиях дыхательной функции исследователи стараются избегать хирургического прокола грудной стенки, поэтому давление можно измерить с помощью небольшого баллончика с тензодатчиками. Баллончик фиксируется в пищеводе, в месте прилегания к задней стенке грудной полости. Величина давления колеблется в диапазоне от 0 до 20 см. водяного столба. Необходимо надежная цифровая фильтрация низкочастотных сердечных помех (1—10 Гц), дыхательных и мышечных наводок и шумов свыше 10 Гц. Дыхание регистрируют также на кимографе при помощи наложения на грудную клетку датчиков пневмографа, введения и фиксации канюли в трахее, а также введением канюли в один из носовых ходов, в котором предварительно производят анестезию слизистой.

Дыхательные колебания у *мини-свиней, овец* и *собак* регистрируют специальным пневмографом или полиграфом. Датчики закрепляются на грудной клетке животного. В остром опыте колебания выдыхаемого воздуха можно регистрировать при помощи канюли, вставленной в одну из ноздрей. Частота дыхания у здоровых собак в покое составляет 10—30 периодов в минуту.

Дыхание у *кошек* регистрируется при помощи полиграфа или пневмографа, который привязывают к грудной клетке, а также путем введения в трахею специальной канюли с двумя отводами или введением канюли в один из носовых ходов (слизистую носового хода перед введением канюли анестезируют раствором дикаина или кокаина).

Полиграф позволяет очень точно регистрировать глубину дыхания, длительность и характер вдоха, выдоха и паузы между ними. Частота дыхания у здоровых кошек 20—30 периодов в минуту.

У *морской свинки* вставляют в трахею стеклянную канюлю с тройником, наружный конец которого соединяют с капсулой Марея, и записывают дыхание полиграфом. Канюлю можно вставлять, в один из носовых ходов у ненаркотизированного животного, но слизистую следует анестезировать раст-

вором кокаина или дикаина. Регистрация дыхания возможна также пневмографом. Частота дыхания у морских свинок 80—130 периодов в минуту.

В острых опытах на *крысах* дыхание регистрируют из трахеи, куда вставляют канюлю. В хронических опытах удобнее всего пользоваться полиграфом, что позволяет точно учитывать глубину дыхания, длительность вдоха и выдоха, длительность паузы между ними не только у взрослых, но и у новорожденных. Регистрировать дыхание у крыс (и мышей) можно также при помощи широкой полоски марли, одетой на грудную клетку в виде петли и соединенной с рекодером. Частота дыхания у здоровых крыс 100—150 периодов в минуту.

В хронических опытах на *мышах* лучше пользоваться полиграфом. Частота дыхания у здоровых мышей от 140 до 210 периодов в минуту.

Математическое моделирование дыхательных функций

В качестве одной из простейших модельных математических систем, используемых в исследованиях на человеке и животных, а также для экстраполяции, могут быть взяты уравнения первого порядка. Методы измерения и регистрации дыхания приведены в этой главе выше.

Полное давление P_l, развиваемое в дыхательной системе человека и животных, должно преодолеть упругое сопротивление легких и вязкое сопротивление потоку воздуха. Давление P_{el},требуемое для преодоления упругого сопротивления, равно эффективной жесткости легких E, умноженной на обьем легких V:

$$P_{el} = EV. \tag{86}$$

Поскольку абсолютно достоверные методы определения объема легких как в покое V_0, так и в заполненном воздухом состоянии неизвестны и в эксперименте трудно определимы, принимается упрощенная формула (86). В этом случае упругие свойства легких выражают через их растяжимость, т. е. величину, обратную модулю объемной упругости и выражаемой в *см*^{3}*/см. водяного ст*. Растяжимость C вычисляется по следующей формуле:

$$C = \frac{V_i - V_e}{P_i - P_e}, \tag{87}$$

где V_i — объем в конце вдоха, V_e — объем в конце выдоха, P_i — давление в конце вдоха, а P_e — давление в конце вдоха.

Вязкое сопротивление будем считать постоянным, а требуемые для его преодоления давление P_r равным сопротивлению, умноженному на поток R:

$$P_r = \frac{dV}{dt} R, \tag{88}$$

откуда

$$R = P_r \Big/ \frac{dV}{dt} \, . \tag{89}$$

Теперь можно объединить упругость и вязкость и получить расчетное выражение для модели в целом:

$$P_l = P_{el} + P_r = \frac{V}{C} + R\frac{dV}{dt} = \frac{P_i - P_e}{V_i - V_e} + R\frac{dV}{dt} \, . \tag{90}$$

Поскольку все физиологические процессы являются динамическими, следовательно, объем также является функцией времени. Поэтому с помощью определенного интеграла можно вычислить изменения объема легких V_τ во времени:

$$V_\tau = \int_0^t (dv/dt)dt \, , \tag{91}$$

а следовательно, получить величину P_{el}, и, зная величину P_0, получить P_r.Через известный дифференциал (dV/dt)можно определить значение R и, зная эти параметры и величину мощности, затрачиваемой в каждый момент времени, равную произведению давления на поток, мы вычислим величину работы W, затрачиваемой на дыхание:

$$W = \int_{t_1}^{t_2} \left[(P_{lt} - P_0) \left(\frac{dV}{dt} \right)_t \right] dt \, , \tag{92}$$

где t_1 — момент начала вдоха, t_2 — момент окончания выдоха.

Путем подобных несложных вычислений можно довольно полно описать соотношение дыхательных функций у человека и различных животных и установить наиболее оптимальные экстраполяционные коэффициенты. Это позволит получить соотносительные модели растяжимости легких, вязкого сопротивления и в целом работы дыхательного аппарата. В свою очередь эти математические модели позволят наиболее полно оценить действие различных лекарственных препаратов, ксенобиотиков и факторов окружающей среды на периферические и исполнительные звенья дыхательной системы человека и животных.

Биомодели для изучения бронхо-легочных процессов

Физиология дыхания является с количественной точки зрения, наиболее изученной областью. Стремительное внедрение компьютерных технологий еще более обогащает этот процесс. Однако существующий разрыв между экспериментальными, генетически детерминированными и математическими моделями не заполняется. Нет единства и в системе измерений. Например,

если вместо измерения потока воздуха применяются плетизмограмма или УЗИ, некоторые их преимущества сводятся на нет неудобствами пересчета и верификации.

Да и в случае приведенных нами в табл. 70 и 71 биомоделей требуется творческий подход и обоснованный отбор оптимального подхода. Иными словами, во всех случаях должна действовать важнейшая формула достижения успеха (У): У = БМ + Ж + И, где, БМ — оптимальная биомодель, Ж — качественное животное, И — интеллект исследователя.

Таблица 70

Экспериментальные и генетически обусловленные биомодели для изучения противотуберкулёзного действия веществ *

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель туберкулёзной инфекции:					
a. заражение 0,1 мг культуры в 0,5 мл физиологического раствора для «острого» опыта или 0,025 мг в 0,5 мл, подкожно в правую паховую область)	Морские свинки	Аутбредные	в с	250-300 г	1-2 мес.
b. заражение 0,5 мг культуры в 0,5 мл физиологического раствора, в вену хвоста или 0,1 мг в 0,2 мл раствора, в венозный синус глаза	Мыши	Линии BALB/c или CBA	в с	18-25 г	2-3 мес.
Высокочувствительные биомодели воспроизведения туберкулёза при заражении микобактериями	Мыши Мыши Морские свинки Морские свинки	I/stY I/st STR2 STR13 (наиболее чувствительны)	в с в с в с в с	30-40 г 30-40 г 780-800 г 750-810 г	3-10 мес. 3-10 мес. 5-12 мес. 5-12 мес.

* См. пояснения к табл. 6 (глава 2).

Таблица 71

Линейные животные и экспериментальные биомодели для изучения бронхиальной астмы и других заболеваний дыхательных путей и действия веществ, применяемых при их лечении

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель для первичной оценки бронхолитической активности ХС на экспериментальных моделях *in vitro*	Морские свинки	Аутбредные	в с	500-600 г	4-5 мес.
Модель гистамин-и ацетилхолининдуцированного бронхоспазма (гистамин 5-10 мкг/кг или ацетилхолин 40 мкг/кг, внутривенно)	Морские свинки	Аутбредные	в с	350-400 г	1-3 мес.

Окончание табл. 71

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель бронхоспазма у ненаркотизированной морской свинки с аэрозольным воздействием бронхоконстриктора (1%-ный раствор гистамина или 0,5%-ный раствор ацетилхолина)	Морские свинки	Аутбредные	♀♂	500-600 г	4-5 мес.
Модель анафилактического бронхоспазма при аэрозольном воздействии антигена	Морские свинки	Аутбредные	♀♂	300 г	1 мес.
Модель лёгочной анафилаксии с увеличением сосудистой проницаемости дыхательных путей	Морские свинки	Аутбредные	♀♂	300-400 г	1-3 мес.
Модель антигениндуцированного бронхоспазма у активно сенсибилизированных животных (сенсибилизация 0,5 мл раствора, содержащего ОА в дозе 20 мкг и гидрокись алюминия в количестве 100 мг на свинку по методу Andersson, внутримышечно)	Морские свинки	Аутбредные	♀♂	350-400 г	1-3 мес.
Модель гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана при сенсибилизации введением 2·107 суспензии эритроцитов барана в 0,2 мл фосфатного буфера, подкожно	Мыши	Линии BALB/c или (CBA × C57B1)F1	♂	30 г	3-10 мес.
Модель бронхоальвеолита на основе ингаляционного введения сефадекса А-25	Крысы	Линии Wistar	♂	200-240 г	4-5 мес.
Модель индуцированного отёка лапы при введении ПАФ (полный адъювант Фрейнда) – (0,1 мл ПАФ, субплантарно в правую лапу)	Крысы	Аутбредные	♂	200-300 г	4-6 мес.
Модель кашля, индуцированного аэрозольным введением лимонной кислоты	Морские свинки	Аутбредные	♀♂	0,7-1 кг	6 мес.-2 года
Модель для оценки муколитической активности исследуемых в-в (вводят внутрибрюшинно или внутрижелудочно в объёме 1 мл (доза 1,2 мг/кг)	Морские свинки	Аутбредные	♀♂	0,7-1 кг	6 мес.-2 года

Глава 28 КАРДИОГЕМОДИНАМИКА В БИОМОДЕЛЯХ

Сердце всех млекопитающих представляет собой четырехкамерный мышечный орган, который состоит из двух предсердий и двух желудочков. Полости желудочков и предсердий выстланы тонкой внутренней оболочкой (эндокард) Между висцеральным листком перикарда и внутренней оболочкой сердца находится мышечная оболочка (миокард).

Прежде чем рассмотреть сравнительные особенности строения сердца человека и животных, а также их отличия у каждого вида, дадим предельно краткую характеристику общих морфо-функциональных черт. Итак, у *человека* и *животных* сердце – это центральный орган кровообращения.

Сердце человека и животных в сравнении

Сердце покрыто серозным мешком, который имеет париетальный и висцеральный листки. Эпикард срастается с мышцей сердца и является его наружной оболочкой. Наружный листок перикарда срастается с перикардиальной плеврой и образует сердечную сорочку, от которой в области верхушки сердца отходит грудино-перикардиальная связка. Эта связка фиксирует сердечную сорочку к грудной кости. Таким образом, серозный мешок образует околосердечную полость, в которой в норме находится небольшое количество серозной жидкости.

От желудочков предсердия отделены венечной бороздой и имеют ушки сердца. У *хищных* живот-

ных левое ушко меньше, чем правое. У *собак* в 87% случаев ушки одинаковые, а в 9% — левое ушко больше правого. Стенки предсердий тонкие, одинаковой толщины справа и слева.

В правое предсердие впадают задняя полая и передняя полая вены. В переднюю полую вену вливается кровь из правой непарной вены. Расширенное устье передней полой вены называют венозным синусом. В левое предсердие впадают четыре легочные вены, образуя при этом три муфтообразных выступа со сложными переплетениями сердечных волокон в виде сфинктеров. Эти выступы называются лакунами легочных вен. Между правым и левым предсердиями находится предсердная перегородка, в которой на месте овального отверстия в эмбриональный период имеется овальная ямка (как у *человека*, так и у *животных*).

Предсердия сообщаются с желудочками посредством атриовентрикулярных отверстий. Правый атриовентрикулярный (трехстворчатый) клапан, кроме основных трехстворок, имеет еще слабую четвертую. Левый атриовентрикулярный клапан состоит из двух основных створок (у *собак* находится еще одна добавочная) и называется двустворчатым или митральным.

Стенки правого желудочка сердца тоньше стенок левого желудочка. Межжелудочковая перегородка имеет выпуклость в сторону правого желудочка. В желудочках находятся мускульные перекладины и поперечные мускулы сердца. Левый желудочек имеет более развитую мускулатуру, но мускульные перекладины выражены слабее. В устьях легочной артерии и аорты находятся клапанные устройства. Клапаны состоят из трех полулунных створок. На середине свободных краев клапанов имеются утолщения — узелки полулунных створок, которые обеспечивают плотное соприкосновение краев створок. Аранциевы узелки всегда встречаются в аорте, а в легочной артерии — лишь в 30% случаев.

Проводящая система сердца осуществляет передачу нервных импульсов и поддерживает автоматизм сердца. Состоит из специальных мышечных волокон Пуркинье, образующих: сино-предсердный узел Кейт-Флюка, который размещается в правом предсердии между правым ушком и передней полой веной; предсердно-желудочковый узел Ашоф-Тавара, размещенный в нижней части перегородки между предсердиями и отчасти переходящий в желудочковую перегородку; пучок Гиса, который спускается к желудочковой перегородке и играет роль соединительного звена между предсердиями и желудочками. Пучок Гиса распадается на две ножки, одна из которых идет по внутренней поверхности правого, другая — по внутренней поверхности левого желудочка. В дальнейшем обе ножки у всех *животных* и *человека* разветвляются на волокна Пуркинье.

Симпатические нервы сердца отходят от звездчатого ганглия. От блуждающего нерва к сердцу отходит депрессорный нерв, который вместе с симпатическими нервами образует на сердце шесть сплетений: два у основания

легочной артерии, одно между полыми венами в области правого предсердия, два в области легочных вен и одно сплетение на передней стенке предсердий.

В кровоснабжении сердца принимают участие две венечные артерии, устья которых находятся у начала аорты, в области ее каналов. Левая венечная артерия, крупнее правой, отдает нисходящую левую ветвь. Правая венечная артерия сама переходит в нисходящую правую ветвь.

Снабжение сердца кровью осуществляется главным образом во время систолы. Причем в коронарные сосуды поступает до 10% крови, нагнетаемой в аорту. Три четверти этой массы крови проходит через левую венечную артерию (у всех *животных* и у *человека*).

Венозная кровь оттекает по большой сердечной вене, в которую впадает средняя сердечная вена. Кроме них, имеются малые сердечные вены. Вены сердца несут кровь в правое предсердие.

Лимфатические сосуды сердца направляют лимфу в передние средостенные и бронхиальные лимфатические узлы.

Сосудистая система состоит из большого и малого кругов кровообращения, которые начинаются и оканчиваются в сердце, а также из лимфатической системы.

В стенках артерий и вен различают три оболочки: внутреннюю, среднюю и наружную. В артериальных сосудах наиболее развита средняя оболочка, которая имеет эластические и круговые мышечные волокна. Внутренняя оболочка содержит слой коллагеновых эластических волокон и эндотелиальных клеток. Артериальные сосуды характеризуются большой прочностью, эластичностью и способностью сокращаться. Например, сонные артерии *мини-свиней*, *собак* и *кошек* способны выдерживать давление, в 20 раз превышающее нормальные цифры, а просвет аорты может возрастать на 30%. Стенки вены отличаются хорошо развитой адвентицией (в то время как остальные стенки развиты слабо), большим просветом и наличием клапанов.

В организме животных находится обширная сеть капилляров, которые связывают артерии с венами. На один квадратный миллиметр мышцы сердца приходится свыше 2600 капилляров.

Легочной ствол выходит из конуса правого желудочка и несет венозную кровь к легким. У корня легких он разделяется на два сосуда, один из которых идет в левое, а второй — в правое легкое. Каждый из них в свою очередь многократно разветвляется, и в результате образуется густая сеть капилляров, которые охватывают альвеолы.

Сердечная деятельность *человека* и *животных* состоит из трех строго последовательных фаз: систолы, диастолы и паузы. Такая закономерность работы сердца обеспечивает постоянное движение крови по сосудистому руслу в одном направлении: из предсердий в желудочки; из левого желудочка в аорту и далее в большой круг кровообращения.

Венозная кровь из большого круга кровообращения поступает в правое предсердие, в то время как в левое предсердие собирается артериальная кровь из малого круга кровообращения. Клапанный аппарат сердца препятствует обратному току крови.

Биомоделирование на сердце

По наружной форме сердце *мини-свиньи* занимает промежуточное положение между сердцем крупных и средних лабораторных животных. В правое предсердие, близ каудальной полой вены, впадает левая непарная вена. Лёгочных вен только две. Добавочной продольной борозды нет или она едва намечена. Гребешковые мускулы в предсердиях, особенно левом, сильно развиты. Foramen ovale часто (до 20% случаев) не зарастает. Трёхстворчатый клапан, помимо трёх больших створок, имеет слабо развитую четвёртую. В двухстворчатом клапане находят два маленьких добавочных клапана. Сухожильных струн в правом желудочке пять и они более слабые, чем в левом, где их одиннадцать. Сосочковые мускулы длинные, из них в правом желудочке сильно развит пристеночный. Аранциевы узелки на полулунных клапанах аорты встречаются в 96% случаев, в лёгочной артерии — редко (в 26% случаев). Сердечный хрящ один. Сердечные артерии распределены, как у лошадей. Вес сердца достигает 0,28% от живого веса. Сердце лежит несколько больше (около 3/6) в левой половине грудной полости, чем в правой, но с большим наклоном по отношению к грудной кости. Краниально оно достигает середины 3-го ребра, каудально — середины 6-го. Верхушка сердца располагается в области соединения 7-го рёберного хряща с грудной костью. Сердечная сорочка прикрепляется к грудной кости в области от 3-го до 7-го рёберного хряща.

На *мини-свинье* возможно изучение как нормальных физиологических процессов при нагрузке (тренировке), так и патологических изменений в миокарде при ишемии и инфаркте, моделируемых, например, путем постепенного перевязывания коронарной артерии [665].

Особо следует сказать о крайней чувствительности свиней к стрессовым факторам. Многочисленные железы, расположенные у свиней в области спины и шеи, выделяют особые вещества липидной природы — феромоны, образующие сложную гамму, индивидуальную для каждого животного [151], вследствие чего свиньи способны различать животных, принадлежащих к различным группам. При изменении окружающей среды и возникновении стрессовых ситуаций свиньи отвечают изменением поведенческих и пищевых реакций, гормонального статуса, рН крови [4]. Сопоставление данных, полученных на *человеке*, с экспериментальными исследованиями на *свиньях* показало идентичность некоторых изменений минерального обмена, метаболизма и структуры костной ткани, состава белка, возникающих при стрес-

совых нагрузках [20]. Все эти факты свидетельствуют о несомненной пригодности свиньи для моделирования стресса.

Мини-свинья широко используется в экспериментальной хирургии. Имеются данные о проведении операций по трансплантации сердца [19] и поиске возможностей для использования сердечных клапанов свиньи в качестве гетеропластического материала в хирургии сердечных клапанов [432]. Экспериментирование на свиньях при изучении различных вопросов трансплантологии неоценимо. На свиньях можно моделировать пересадку самых различных органов: печени, селезенки, поджелудочной железы, костной и эндокринной тканей [24, 360, 443, 492,].

У *овец* форма сердца встречается трёх типов. В области венечной и продольных борозд обычно находится много субэпикардиальной жировой клетчатки. На каудальной поверхности сердца резко выступает третья продольная добавочная борозда. Гребешковые мускулы хорошо развиты. Овальное отверстие у 22% взрослых животных остаётся незаросшим. Аранциевы узелки на полулунных клапанах аорты встречаются в 65% случаев (у овец в 83%), а в лёгочной артерии — в 47% (у овец в 70%). Сердце на 5/7 отодвинуто влево от средней сагиттальной плоскости и между 3-м и 4-м ребром непосредственно прилежит к левой грудной стенке. Передний контур сердца доходит до 3-го ребра, а задний — до 6-го. Верхушка сердца лежит против 5-го рёберного хряща или позади него, не достигая грудной кости на 2 см, а впереди от диафрагмы — на 2—5 см, в зависимости от фазы дыхания. Сердечная сорочка прикрепляется двумя связками к грудной кости у 6-го рёберного хряща. Левая венечная артерия развита значительно сильнее правой и отдаёт нисходящие ветви для левой, правой и добавочной продольных борозд. Правая венечная артерия питает только правый желудочек. Величина сердца различна и зависит от породы, пола и возраста животного. Вес составляет около 0,4% от живого веса.

У *собаки* различают четыре типа сердца: эллипсовидное (42,6%), конусовидно-эллипсовидное (24%), эллипсовидно-шаровидное (26%) и шаровидное (7,4%). Вес сердца колеблется в зависимости от породы и возраста собак и по отношению к весу тела составляет от 0,76 до 1,2%. Сердце собаки по внешней форме более округлое, чем у других животных, и с более притуплённой верхушкой, на которой ясно выступает завиток, образованный пучками мускульных волокон. Аранциевы узелки на аортальных клапанах встречаются всегда, а в лёгочной артерии редко (в 30% случаев). В фиброзное кольцо аорты между клапанами заложены три маленьких хряща. У старых животных они обизвествляются. В грудной полости сердце занимает почти горизонтальное положение от 3-го до 7-го ребра. Верхушка сердца обращена каудально, с уклоном влево и вентрально, и находится в области 6–7-го и даже 8-го рёберного хряща. Справа сердце прилежит к грудной стенке в области 5-го ребра, а слева — в области 4–6-го ребра. Вес сердца колеблется

в очень широких пределах (от 0,85 до 1,4% к живому весу) в связи с разнообразием пород собак. Артерии сердца идут, как и у жвачных. Частота пульса у здоровой собаки в среднем 90–130 ударов в минуту, у новорожденного щенка — 140–160 и больше. Минутный объем сердца у здоровой собаки весом 10 кг составляет 1450 мл. Максимальное кровяное давление в общей сонной и бедренной артериях находится у здоровых животных в пределах 120–160, а минимальное — 30–60 мм рт. ст. Полный кругооборот крови происходит за 15–18 с.

Сердце *кошки* весит 10–15 г (около 0,39% веса тела). Оно овальной формы, верхушка сердца выражена нечетко. Частота пульса составляет 110–180 ударов в минуту. Максимальное артериальное давление крови в среднем составляет 150 мм рт. ст. Скорость циркуляции крови в среднем — 6,7 с.

Сердце *кролика* имеет следующие размеры: длина 3,5–3,8 см, ширина в спинно-брюшном направлении 2,2–2,5 см. Вес сердца, лишенного крови, у взрослого кролика составляет 0,274% веса тела. Правый желудочек сердца большой, тонкостенный, левый несколько длиннее, имеет толстую стенку и образует верхушку сердца. Правое предсердие имеет хорошо развитое ушко и синусовую область, в которую впадают передняя и задняя полые вены. В левое предсердие впадают центральный, левопередний и правопередний коллекторные стволы легочных вен. Для кролика характерно то, что лакуны легочных вен отсутствуют, а мышечные волокна левого предсердия по стенкам легочных вен проникают вглубь легких. Такое внутрилегочное предсердие во многом благоприятствует кровообращению у животных с частым сердцебиением. Частота пульса у здорового кролика 150–140 и реже 320–360 ударов в минуту. У кролика весом 2 кг минутный объем сердца составляет 440 мл.

Сердце *морской свинки* четырехкамерное, весит 2–2,5 г (в среднем 2,3 г). Сердечный толчок слабый, разлитой. Дыхательных изменений сердечного ритма нет. Большая часть сердца покрыта долями легких. Покрывающий сердце перикад с помощью ligamentum sternopericardiacum соединен с грудиной. Кровяное давление в сонной артерии 70–80 мм рт. ст. Средняя частота сердечных сокращений у морской свинки 250–355 в минуту. Кровь в зависимости от места взятия дает неодинаковые показатели состава форменных элементов.

Сердце *крысы* 1,3 см длиной, в диаметре в среднем 0,79–0,95 см, а окружность у основания 2,5–3 см. Вес его составляет в среднем 1,3 г (у белой крысы весом 130–150 г сердце весит 0,55 г, а у крысы весом 200–250 г — 1,5 г). Сердце почти полностью окружено легкими и свободно лишь в передне-нижней части. Кровоснабжение сердца осуществляется за счет левой и правой венечных артерий. Кровяное давление в сонной артерии составляет 100–130 мм рт. ст. Минутный объем крови у крысы весом 200 г равен 122 мл. Скорость кровотока в аорте в момент систолы достигает 255 мм/с. Частота

сердечных сокращений у белой крысы 286—500 в минуту. От дуги аорты отходят безымянная, левая общая сонная и левая подключичная артерии. Реже безымянная артерия отсутствует, и тогда от дуги аорты вместо нее отходят правая общая сонная и правая подключичная артерии. В правое предсердие впадает задняя полая вена, парные безымянные и сердечные вены. Передней полой вены, которая у других животных возникает от слияния безымянных вен, у крыс нет.

Сердце *сирийского хомячка* имеет форму усеченного конуса и большей своей частью располагается в левой части грудной клетки.

Сердце *мыши* покрыто перикардом, с помощью которого фиксируется к грудине. Верхушка сердца расположена в I межреберье. На поперечном разрезе сердце слегка овальное. Ушки сердца довольно большие. Частота сердцебиения 520—780 ударов в минуту. У взрослой мыши сердце весит в среднем 0,1 г.

У *мини-свиней* средняя частота сердечных сокращений составляет 70 сокращений в минуту. Верхушечный толчок — 3—5-е-межреберное пространство, абсолютная сердечная тупость — слева внизу во 2—3-межреберном пространстве.

У *овец* частота сердечных сокращений в минуту зависит от возраста животных: ягнята – 115, молодняк — 85—95, взрослые овцы — 70—80, старые овцы — 55—60, бараны — 68—80. Верхушечный толчок — 3-5-е межреберное пространство.

У *собак* частота сердечных сокращений зависит от размера. Маленькие собаки — в среднем 115, большие собаки — 85 сокращений в минуту. Верхушечный толчок — 4-6-е межреберное пространство в нижней трети груди слева рядом с грудиной; сердечная тупость — слева в 4-6-м межреберье; верхняя граница — реберная дуга, в 6-м межреберье находит на перкуторную область печени. Ударный объем 14 мл (на 10 кг массы тела), минутный объем 145 мл (при частоте 100 уд/мин).

У *кошек* пульс взрослого животного в среднем 125 уд./мин, пульс котят 180—200 уд./мин. Частота пульса *кролика* в среднем составляеи 175, а у *морских свинок* — 300 уд./мин.Для *сирийских хомячков* характерны большие различия в частоте сердечных сокращений: 280—420 уд./мин. У *крыс* средние значения пульса 400 уд./мин. У крыс WAG/GSto при эндокардите (у 4% крыс в возрасте 3 месяца) частота пульса до 550 уд./мин. У *мышей* линии DBA/1J Lac с обызвествлением сердца (обнаруживается почти в 100% случаев) частота пульса превышает 850 уд./мин. У мышей BALB/cJLac наблюдаются электрокардиографические нарушения в деятельности сердца, изменена кривая левожелудочкового давления: фаза расслабления меньше, чем у нормальных мышей (0,04 с и 0,07 с), а длительность фазы покоя почти вдвое больше. Другие данные и биомодели см. в табл. 72.

Таблица 72

Генетически обусловленные биомодели для изучения действия кардиотропных веществ

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель спонтанной гипертрофии миокарда у 30% животных	Хомячки	Линия Х3	в С	120 г	6-18 мес.
Биомодель натуральной дистрофии миокарда с повышенным уровнем сывороточной креатинфосфатной киназы (первопричина в гене дистрофии) перед клиническим проявлением дистрофии	Хомячки	Линия 1,5	в С	120 г	6-18 мес.
Биомодель кардиомиопатии и миопатии, сопровождаемых гиперкальцификацией сердца и скелетных мышц и последующей некротизацией этих тканей	Хомячки	Линия 82 ... 2	в С	120 г	6-18 мес.
Биомодель натуральной генно-детерминированной брадикардии с частотой сердечных сокращений до 50% от нормы (при норме 280–412)	Хомячки	Линия 82.73	в С	120 г	6-18 мес.
Биомодель брадикардии с высоким содержанием холестерина и низким содержанием йода в плазме крови	Кролики Кролики	Линия AX/J C/J	в С С	3,5 кг 2,9 кг	7 мес.- 4 года 7 мес.- 4 года

Сравнительная электрокардиография

ЭКГ записывают чаще всего в трех и реже в четырех отведениях. Первое отведение — электроды накладывают на пясти правой и левой конечностей. Второе отведение — электроды накладывают на пясть правой передней конечности и плюсну левой задней конечности. Третье отведение — ток отводят от пясти левой передней конечности и плюсны левой задней конечности. Четвертое отведение — грудное.

Зубцы электрокардиограмм *животных*, как и *человека*, обозначаются буквами P, Q, R, S, T. Наибольшая величина зубцов отмечается во втором отведении (рис. 7 А и В).

На ЭКГ у *собак* рельефно выступает дыхательная аритмия. Принципиально у здоровых собак разных пород характер ЭКГ одинаковый, лишь для восточноевропейских овчарок свойственно увеличение зубцов. Для собак характерным является отрицательный зубец Т чаще всего во всех трех отведениях (рис. 7В) .

Величина интервала P–Q равна 0,11 с, а величина интервала QRS 0,04–0,05 с. Электрическая ось комплекса QRS составляет 30–70° у нелинейных и 30–75° у собак чистых линий. Интервал S–T у большинства здоровых собак размещается на изоэлектрической линии, а в 1/3 случаев пересекает ее снизу вверх (от +0,2 до –0,2 с). Величина интервала S–T у собак колеблется в пределах 0,04—0,1, а интервала QRST — в пределах 0,16–0,24 с.

В систолическом периоде электрокардиограммы (от начала зубца P до конца зубца T) различают:

✓ предсердный комплекс — от начала зубца P до начала зубца Q . Зубец P отображает возбуждение предсердий, его вершина соответствует началу систолы предсердий. Интервал P–Q характеризует время, затраченное на передачу возбуждения из предсердий в желудочки;
✓ начальную фазу желудочкового комплекса – QRS;
✓ конечную фазу желудочкового комплекса — от начала зубца T до его конца.

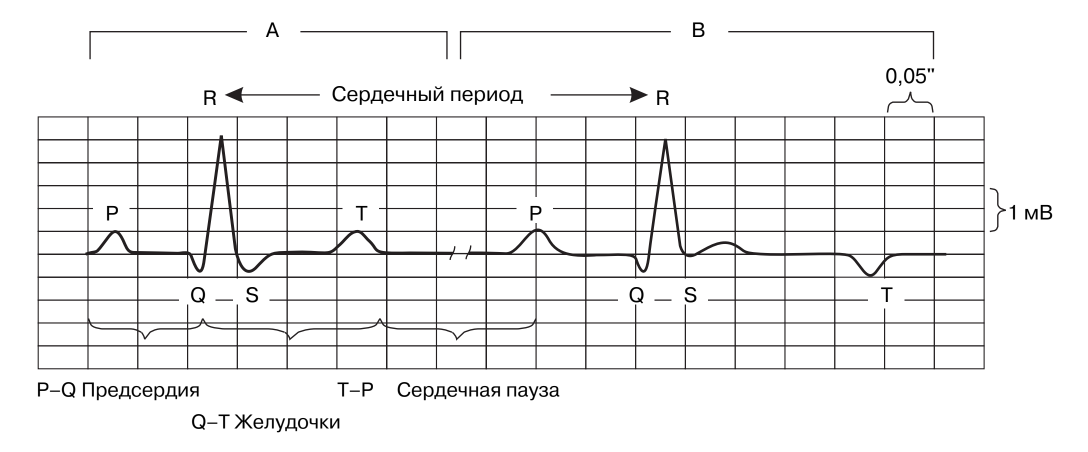


Рис. 7. Сравнительные особенности электрокардиограммы человека (A) и кошек и собак (B) в норме. Следует обратить внимание на зубец T, который у многих животных инвертирован, что следует учитывать в процессах биомоделирования. Инверсия зубца T у человека характеризует грубую патологию, например, инфаркт миокарда

Зубец Q отвечает возбуждению внутренней поверхности мускулатуры желудочков, правой сосочковой мышцы, перегородки, верхушки левого желудочка и основания правого желудочка. Зубец R возникает в результате постепенного охвата возбуждением наружной мускулатуры правого и левого желудочков и основания левого желудочка. Его верхушка соответствует началу систолы желудочков. Высокий зубец R свидетельствует о высоком вольтаже токов сердца, что свойственно хорошему функциональному состоянию мускулатуры сердца или повышенной возбудимости симпатической нервной системы. Низкий зубец R указывает на дистрофические изменения в миокарде.

Отрицательный зубец R в первом и третьем отведениях часто свидетельствует о нарушениях проводящей системы.

Изменение формы комплекса QRS в виде расщепления или притупления зубцов, а также расширение интервала QRS могут указывать на поражение конечных ветвей проводниковой системы и поражение миокарда.

Зубец S совпадает с максимальным возбуждением желудочков. Отрезок S–T находится на изопотенциальной линии ЭКГ и указывает на то, что левый и правый желудочки полностью охвачены возбуждением и в это время происходит их сокращение (рис. 7В).

Зубец T соответствует конечной фазе возбуждения желудочков и в определенной мере отражает состояние биохимических процессов в миокарде.

Вторым периодом ЭКГ является диастолический, охватывающий интервал — от зубца T до начала зубца P. Регуляция работы сердца осуществляется экстра- и интракардиальными нервными воздействиями, передаваемыми волокнами симпатических и блуждающих нервов, а также гуморальным путем.

Электрокардиограмма *кошек* имеет следующие особенности: зубец P всегда положительный, его высота 0,1–0,15 мВ и длительность 0,03–0,04 с. Зубец Q встречается редко или он очень маленький. Зубец R имеет амплитуду 0,3–0,5 мВ. Зубец S маленький. Интервал QRS составляет в среднем 0,04 с. Зубец T в 25% случаев отрицательный, а в остальных — положительный. Положительный зубец T достигает 0,1–0,15 мВ, а отрицательные зубцы — меньше. Интервал QT в среднем равен 0,2 с, а промежуток между зубцами P и Q колеблется в пределах от 0,06 до 0,09 с (рис. 7В).

Электрокардиограмма *кролика* характеризуется тем, что сегмент RST в большинстве случаев лежит на изолинии. Высота зубца R в третьем отведении несколько большая, чем во втором, и составляет: R_2 — 0,07...0,25 (чаще 0,1...0,15) мВ, а R_3 — 0,08...0,35 (чаще 0,15—0,2) мВ.

Зубец T у кроликов очень высокий, особенно во втором отведении (высота его в два раза больше комплекса QRS). Зубец Q встречается не всегда, во втором отведении всего лишь в 4,8%, а в третьем — в 6,3% случаев.

Зубец P в первом отведении очень маленький или отрицательный, а во втором и третьем отведениях всегда положительный, высота его 0,1–0,15 мВ и продолжительность 0,03–0,04 с. Интервалы между зубцами составляют: PQ — 0,07, QRS — 0,04 и QT — 0,14 с.

Запись электрокардиограммы у *морских свинок* производят под наркозом, потому что у не наркотизированных животных возникают помехи вследствие дрожания мышц.

Зубец P во всех отведениях положительный, особенно выраженный во втором отведении, а в первом и третьем отведениях бывает сглаженным или может отсутствовать. Зубец P_1 имеет амплитуду 0–0,25 мВ. Зубец Q во всех отведениях отсутствует. Интервал от зубца P до точки Q составляет 0,06– 0,08 с.

Колебания величин зубца: R_1 — 0,3...1,1 мВ, R_2 — 0,4...1,5 мВ, R_3 — 0,2...0,7 мВ. Зубец S во втором отведении отсутствует, а в первом и третьем отведениях регистрируется в 20% случаев. Длительность интервала QRS у морских свинок составляет 0,02—0,04 с.

Зубцы T обычно отрицательные (в первом отведении этот зубец довольно часто отсутствует), их величины следующие: T_1 — 0...0,2, T_2 — 0,05...0,35, T_3 — 0,05...0,3 мВ. Длительность интервала S–T составляет 0,03–0,12 с. Длительность интервала QRST 0,11–0,2 с.

Запись электрокардиограмм у *крыс* чаще всего проводится под наркозом (у ненаркотизированных животных из-за дрожания мышц возникают неустранимые помехи). В первом отведении зубец R очень низкий, а остальные зубцы отсутствуют или с трудом различимы, в связи с этим первое отведение у белых крыс не имеет никакого значения. Во втором и третьем отведениях регистрируются отчетливые электрокардиограммы.

Зубец P почти всегда положительный, хотя в редких случаях может быть и отрицательным как во втором, так и в третьем отведениях. Величина P_2 колеблется в пределах 0,1–0,35, а P_3 — в пределах 0,1–0,3 мВ; их длительность 0,01–0,02 с.

Зубец Q почти всегда отсутствует во всех отведениях. Интервал P–Q (до точки Q) равен 0,04–0,05 с. Высота зубца R_2 составляет 0,3–0,85, а R3 — 0,35–0,7 мВ.

Зубец S во втором отведении встречается в 10,2%, а в третьем отведении — в 37,5% случаев. Интервал S–T у белых крыс отсутствует, и если на электрокардиограмме отмечается зубец S, то он сразу же переходит в зубец T, образуя соединение S–T. В подавляющем большинстве случаев зубец S отсутствует, и нисходящее колено зубца R непосредственно переходит в зубец T. Длительность интервала QRS 0,01–0,025 с.

Зубец T всегда положительный, величина его колеблется в пределах: T_2 — 0,3...0,7 мВ, T_3 — 0,35...0,65 мв, т. е. почти не уступает по величине зубцу R. Интервал QRST составляет 0,07–0,1 с.

Интервал T–P, указывающий на величину диастолической паузы, нередко может вовсе отсутствовать — зубец T сразу же переходит в зубец P — или составляет 0,01–0,05 с.

Электрокардиограмма *мыши*. Зубец P во всех отведениях положительный, но небольшой величины. Интервал PR равен 0,016–0,045 с. Зубец R во всех отведениях направлен кверху, но в первом отведении он очень низкий, а наивысшая высота его во втором и третьем отведениях достигает 0,25–0,3 мВ. Интервал QRS составляет 0,02–0,04 с. Зубец S довольно часто отсутствует или слабо выражен. При отсутствии зубца S нисходящее колено зубца R переходит в мелкий отрицательный зубец T, который в своей конечной части может переходить в положительную фазу. Амплитуда зубца T составляет 0,07—0,1 мВ.

Математическое моделирование ЭКГ

Вопросы биомоделирования функций сердца, сосудов, процессов гемодинамики рассматриваются в многочисленных работах [61, 210, 667]. В этой главе мы рассмотрим некоторые аспекты ЭКГ-моделей. При сравнительном моделировании ЭКГ человека и животных наиболее приемлемым является многомерный статистический анализ. С этой целью могут использоваться самые различные значения ориентации и скорости электрического вектора сердца в пространстве.

На рис. 8 представлены принципы получения наиболее исчерпывающих данных ЭКГ, отражающих не только пространственную но и временную информацию, имеющую большое значение для ЭКГ-анализа любого типа. С этой целью комплекс QRS независимо от его длительности, что особенно важно при сравнении ЭКГ человека и крупных животных (частота сердечных сокращений 60–80 в минуту), с одной стороны, и мелких лабораторных животных (300–500 в минуту) — с другой, делятся на восемь или двенадцать равных частей.

Большая частота стробирования нецелесообразна, поскольку может привести к статистической зависимости и изначальному искажению результатов. Так же разбивается интервал между конечными моментами S и волны T, а если необходимо, то и волны U. Скалярное значение сигналов ортогонального отведения складывается векторно и получается один мгновенный вектор для каждой восьмой или двенадцатой части комплексов QRS и сегментов ST-T.

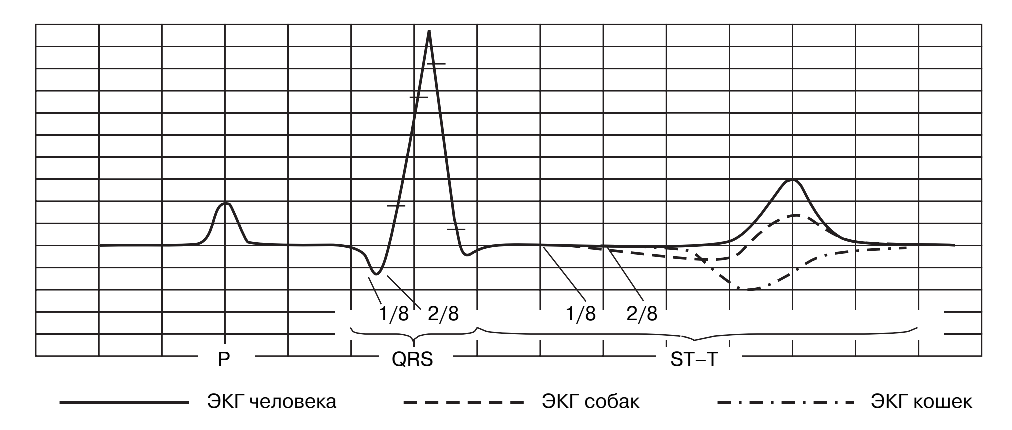


Рис. 8. Схема процедуры нормализации и построения векторов по времени для комплекса QRS и сегмента ST–T. Обращают на себя внимание в различиях комплекса ST–T кошек, у которых в норме, как правило, этот комплекс инвертирован, а также у собак, у которых этот комплекс может носить двухфазный характер

Максимальные векторы сердца — это векторы с оптимизированным модулем для каждой волны или комплекса ЭКГ. Момент времени, которому соот-

ветствует такой вектор, определяется пиковым положением кривой модуля. Ориентации вектора определяют пространственные и временные характеристики параметров комплекса QRS, волны T и других параметров ЭКГ.

Предполагается, что совокупность измеренных параметров, например, последовательность мгновенных векторов, распределена по многомерному нормальному закону. Для каждой группы животных или людей из выборки вычисляются параметры соответствующего нормального распределения, т. е. оценки величин μ_1, Σ_1, μ2, Σ2, ..., где μ_1 — среднее значение измерений первой группы, а Σ_1, Σ_2 — соответствующие матрицы ковариаций и т.д.

Для электрокардиографической записи, которую необходимо отнести к какому-либо классу, вычисляются следующие величины:

$$d_1 = (X - \mu_1)\sum\nolimits_1^{-1}(X - \mu_1) + C_1\,, \tag{93}$$

$$d_2 = (X - \mu_2)\sum\nolimits_2^{-1}(X - \mu_2) + C_2\,, \tag{94}$$

где X — вектор электрокардиографических изменений и C — константа, найденная эмпирическим путем. Величины d_1 и d_2 представляют собой векторные разности между вектором сердца исследуемого и векторами средних значений двух сравниваемых групп животных или людей. Если величина d_1 оказывается меньше, чем d_2, то анализируемую запись относят к группе 1, в противном случае — к группе 2. В дальнейшем анализ можно продолжить в отношении любого количества групп данных для людей или животных.

Векторы средних значений μ_i вычисляются по формуле

$$M_{ij} = \frac{1}{N}\sum_{k=1}^{N} X_k \quad , \tag{95}$$

где X_k — наблюдаемые значения j-й измеряемой величины для категории записей i. Элемент с индексом ij матрицы ковариаций $\sum k$ вычисляются по формуле:

$$\sigma_{ij}^{k} = \frac{1}{N-1}\sum_{t=1}^{N}(X_{it} - \mu_{ki})(X_{jt} - \mu_{kj}) \quad , \tag{96}$$

где X_{it} и X_{jt} – наблюдаемые значения в i-м и j-м измерениях величин для категории k. Постоянные C_1 и C_2 определяются методом линейного программирования из условия минимизации количества ложных решений для исходных электрокардиографических записей.

Процедура классификации схематически показана на рис. 9. Следует обратить внимание, что области рассеивания пространственных векторов являются трехмерными и имеют форму эллипсоида. Плотность распределения уменьшается с увеличением расстояния от среднего значения находящегося в центре области рассеивания. Это уменьшение плотности изображено изменением плотности окраски. Граница между областями, изображенная жирной линией, получена на основе рассмотрения функций плотности рас-

пределения. На этом рисунке видны отличия плотности распределения и рассеивания векторов сердца у кошек, для которых характерен инвертированный характер зубца Т и у мини-свиней, характер рассеивания вектора сердца которых ближе к таковому у человека.

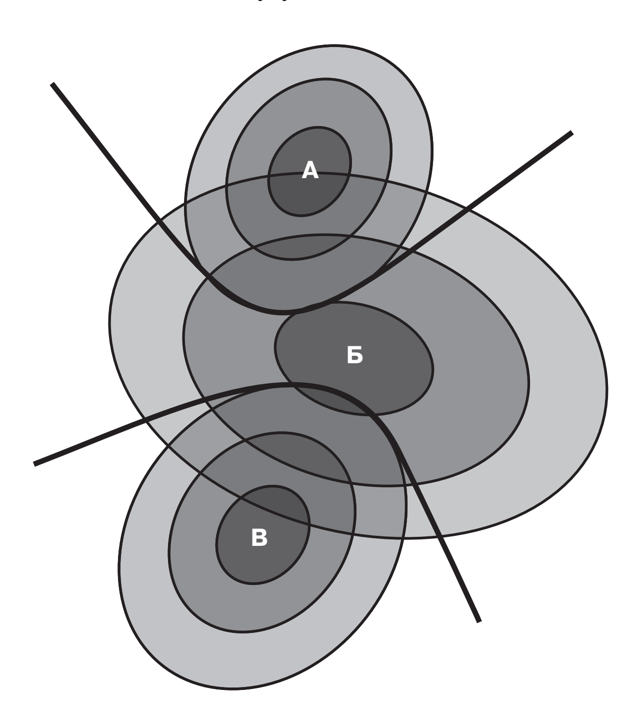


Рис. 9. Распределение пересекающихся областей рассеивания вектора сердца у кошек (А), человека (Б) и мини-свиней (В) в норме. Границы между областями изображены жирными линиями, полученными на основе функций плотности распределений

Расстояние некоторого исследуемого вектора от данной группы можно определить через плотность распределения вероятности. Чем меньше плотность вероятности, или концентрация сравнительных параметров в окрестности исследуемого случая, тем больше его расстояние от среднего значения данной группы. Задача экстраполяции таким образом сводится к вычислению расстояний исследуемой электрокардиографической записи в различных исследуемых группах животных, равно как и между животными и человеком.

Сосуды, гемодинамика и биомодели

Древние анатомы не находили в венах крови, а потому полагали, что по этим сосудам к различным частям тела доставляется воздух. Они думали, что эти сосуды являются продолжением трахеи. Однако они видели и другие сосуды с более толстыми, чем у вен, стенками. По-гречески полая трубка

называлась *arteria*, что происходит от слов *aer* — воздух и *tereo* — содержать. Поэтому артерия может переводиться как сосуд, содержащий воздух. Это название было перенесено и на пустые, похожие на вены сосуды, которые мы сегодня называем артериями.

Древнеримский врач Гален обнаружил, что артерии, как и вены, переносят кровь. Но еще долгие века так никто и не мог понять, для чего же нужны два типа кровеносных сосудов. Гарвей, давший наиболее полное описание сосудистой системы, не установил звено, где артерии соединяются с венами. В 1661 г. биолог и врач М.Мальпиги обнаружил недостающее звено — капилляры. Именно по ним кровь перетекала из артерий в вены, омывая на своем пути каждую клетку. Эти мельчайшие сосудики были названы *капиллярами* (от лат. *capillaries* — волосяной).

Аорта является главной магистралью большого круга кровообращения. Ее разделяют на дугу аорты, грудную и брюшную части. При выходе из левого желудочка сердца на ней отмечается расширение — луковица аорты является местом отхождения ряда важных артерий. Дуга аорты является местом отхождения ряда важных артерий. У различных животных эти сосуды отходят по-разному.

От подключичных артерий отходят: позвоночная артерия, реберно-шейный ствол, от которого отходят поперечная шейная и глубокая шейная артерии; плече-шейный ствол, начинающийся в области I ребра; внутренняя грудная артерия довольно значительных размеров; небольшая наружная грудная артерия. Подключичные артерии направляются в передние конечности уже как подмышечные артерии.

Общая сонная артерия разветвляется на наружную и внутреннюю сонные артерии. В месте бифуркации имеется очень много нервных окончаний — хемо- и барорецепторов, которые называют рефлексогенной зоной sinus caroticus. Они играют большую роль в регуляции гемодинамики, дыхания и кровяного давления [399]. Открытие роли оксида азота в регуляции сосудистых реакций дало основание думать не только о его роли как медиатора, но и как регулятора сосудистых реакций. Впервые NO был охарактеризован как эндотелиальный фактор релаксации сосудов (endothelium-derived relaxation factor, EDRF), природа которого оставалась неясной до 1987 г., когда установили, что EDRF представляет собой NO. Как вскоре оказалось, NO синтезируется не только в эндотелиальных, но и во многих других, если не всех, клетках, тканях, органах, в том числе в сердце и стенках сосудов. Концепция об изменении сосудистой реактивности в зависимости от базального NO-тонуса может также объяснить некоторые аспекты толерантности к нитровазодилататорам, которые вводят в течение длительного времени (десенситизация рецепторов к NO).

Соединительные ветви правой и левой внутренних сонных артерий, сливаясь между собой, формируют вокруг гипофиза артериальное (виллизиево)

кольцо. В передней части кольца берет начало назальная мозговая артерия, через которую кровь поступает к мозолистому телу, передним отделам полушарий и обонятельным луковицам.

Каудальные соединительные артерии внутренней сонной артерии образуют каудальную мозговую артерию, которая осуществляет кровоснабжение четверохолмия, задних отделов полушарий, и отдает артерию для заднего сосудистого сплетения боковых желудочков.

Мозг, как и сердце, тоже очень чувствителен к нарушению кровоснабжения, но проявляется это иначе. Если уменьшить приток крови к мозгу, то наступит смерть. Но прежде человек «заснет». Древнегреческие фокусники развлекали публику «усыплением» животных, особенно коз. У коз длинная шея, и фокус осуществить очень легко, нажимая по обе стороны шеи на артерии, несущие кровь к мозгу и голове. В результате этого коза «засыпала», на самом же деле она теряла сознание (если можно так выразиться о животном). Как только давить на артерию прекращали, кровь снова устремлялась к мозгу, неся с собой кислород и питание, и коза «просыпалась». Артерии эти получили название *сонных*.

В формировании задней части виллизиевого кольца у собак принимают участие ветви наружных сонных артерий — затылочные артерии и ветви подключичных артерий — позвоночные артерии. Позвоночные артерии анастомозируют с затылочными соответствующих сторон и вскоре после этого делятся на передние и задние ветви. Задние ветви образуют непарную вентральную спинномозговую артерию. Правые и левые передние ветви, соединившись вместе, образуют основную мозговую артерию, которая впадает в задний конец виллизиевого кольца. От основной мозговой артерии к мозжечку отходят передние и задние артерии мозжечка и внутренняя слуховая артерия.

От брюшной аорты отходят: чревная артерия, от которой отходят печеночная, левая желудочная и селезеночная артерии; передняя брыжеечная артерия; парные диафрагмально-брюшные артерии; почечные артерии; надпочечниковые артерии; внутренняя семенная артерия; задняя брыжеечная артерия, которая делится на левую ободочную и переднюю прямокишечную артерии; глубокая окружная подвздошная артерия; семь поясничных артерий. Брюшная аорта на уровне поясничных позвонков дает правую и левую наружные подвздошные артерии, после чего она переходит в общий ствол внутренних подвздошных артерий.

Движению крови по венам способствуют такие факторы, как сокращение скелетной мускулатуры и вследствие этого сдавливание вен, наличие клапанов, насасывающая способность отрицательного давления грудной полости и отрицательного давления в полостях предсердий во время диастолы. Краниальная полая вена образуется в области первых ребер слиянием правой и левой безымянных вен. В краниальную полую вену впадают общий ствол внутренних грудных вен, парный позвоночно-реберный ствол и пра-

вая непарная вена. Безымянная вена объединяет подмышечную и общую яремную вены.

Общая яремная вена образуется в результате слияния внутренней и наружной яремных вен. Наружная яремная вена собирает кровь от наружной и внутренней челюстных вен. От передней конечности кровь оттекает по подкожной и глубокой венозным магистралям. От парных органов брюшной полости, тазовых органов, диафрагмы, мышц задних конечностей и т. д. кровь оттекает по системе сосудов каудальной полой вены, которая образуется на уровне последнего поясничного позвонка путем слияния правой и левой общих подвздошных вен. Общие подвздошные вены начинаются после слияния наружных и внутренних подвздошных вен.

Из вен задних конечностей следует указать на латеральную подкожную вену голени и стопы, более известную под названием малой подкожной вены. Она образуется из вен, собирающих кровь из дорсальной и плантарной поверхностей лапы. Эта вена у мини-свиней, кошек и собак легко доступна для внутривенного введения лекарственных веществ и взятия крови.

Медиальная подкожная вена голени и стопы (большая подкожная вена) начинается в проксимальной части голени дорсальной и плантарной ветвями. По сравнению с малой сафеной у собак она развита слабее. Обе вены сафены впадают в бедренную вену, которая продолжается в наружную подвздошную вену.

Кровь из желудка, селезенки, поджелудочной железы и кишечника по воротной вене поступает в печень. В печени воротная вена рассеивается, образуя междольковые вены и внутридольковые венозные капилляры. Из венозных капилляров кровь переходит в печеночные вены и попадает в заднюю полую вену.

Скорость течения крови в аорте при поперечнике аорты в 0,1 см составляет 184 см/с. Скорость течения крови в сонной артерии составляет от 10 до 34 см/с. Полный кругооборот кровь завершает в среднем за 7,8 (4,71—10,4) с. Кровяное давление в сонной и бедренной артериях — 80—130 мм рт. ст.

Особенностями аорты у кроликов являются резкая изогнутость дуги и ее низкое расположение и некоторое смещение влево. От дуги аорты сосуды отходят по рассыпному типу.

Общие сонные артерии идут в нервно-сосудистом пучке шеи вдоль трахеи. Внутренняя сонная артерия через канал височной кости проходит в полость черепа и снабжает кровью головной мозг, глаза и носовую полость.

Как и в предыдущих главах, мы приводим варианты выбора биологических моделей для физиологических, фармакологических и гигиенических исследований, ориентированных в аспекте экстраполяции на человека (см. табл. 73).

Таблица 73

Генетически обусловленные и экспериментальные биомодели для изучения гипотензивного действия веществ и физических факторов

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
1 этап – скрининг (50 мг/кг ФС, внутрь)	Крысы (с экспериментальной наследственной гипертонией	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
(5 мг/кг ФС, внутривенно)	Крысы (нормотензивные)	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
введение мезатона, тирамина, ангиотензина-1 и ангиотензина-2	Кошки Собаки	Аутбредные Аутбредные	В С В С	3-5 кг 12-20 кг	1-7 лет 1-7 лет
Биомодель гипертонической болезни на спонтанно-гипертензивных крысах с постоянным АД = 200 мм Hg	Крысы	Линия SHR	В С	300-400 г	5-18 мес.
Изучение влияния ФС на основные показатели центральной гемодинамики	Крысы Кошки Кролики Собаки	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С В С	180-250 г 2-4 кг 2,5-5 кг 10-25 кг	5-12 мес. 1-7 лет 1-4 года 1-7 лет
Изучение эффективности ФС при курсовом введении (на животных с экспериментальной гипертонией)	Крысы Кролики Собаки	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	300-350 г 2,5-4 кг 10-25 кг	5-12 мес. 1-4 года 1-7 лет
Модель для оценки миотропных свойств гипотензивных лекарств	Кролики	Аутбредные	В С	2,5-4 кг	7 мес.-4 года
Биомодель спонтанной гипертензии (АД до 200 мм Hg) (у самок с низким уровнем сывороточных глюкозы, фосфора и общих белков)	Кролики	Линии: A/J B/J	В С В	2,6 кг 2,0 кг	7 мес.-4 года 7 мес.-4 года
Биомодель для изучения гипотензивных состояний и гипотоний, сопровождаемых низкими уровнями сывороточного железа и йода	Кролики	Линия AC/J	В	2-3 кг	7 мес.-4 года
Биомодель спонтанной гипертензии (АД > 180мм Hg) с высоким общим уровнем сывороточного холестерина	Кролики	Линии: ACEP/J ACCR(B)	В С	2,4 кг 2,0 кг	7 мес.-4 года 7 мес.-4 года

В табл. 73 даны лишь некоторые моменты выбора оптимальных животных – биомоделей для изучения гипотензивных эффектов фармакологических, токсикологических и иных средств. Не случайно говорят, что медицина и кардиология стремительно меняется, а нитроглицерины неизменны. Речь, конечно, идет о большой группе центральных и периферических вазодилятаторов. А в этом случае изменения наших взглядов меняются стремительно.

Мы хотели бы ещё раз подчеркнуть роль оксида азота в эффектах лекарственных средств. Несмотря на то, что действие NO и участвующих в его метаболизме веществ на кровообращение в норме и патологии достаточно хорошо изучено, лишь в единичных работах исследуется *взаимовлияние эффектов NO* на сердечно-сосудистую систему и на другие физиологические показатели. Относительно малые дозы веществ, оказывающие благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему, могут негативно влиять на другие параметры, и наоборот. Данный аспект очень важен с точки зрения возможного терапевтического применения средств, влияющих на синтез NO. Предложенные выше биомодели могут стать основой для изучения этих процессов. Иные биомодели, удобные для оценки системного действия веществ или физических факторов, можно найти в таблицах других глав.

Глава 29 ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА

Греческое название красных кровяных клеток — *эритроциты*. Греческое *erytros* означает красный, а *kytos* — полость, кисту, клетку. Белые клетки называются *лейкоцитами,* от греческих *leukos* — белый, бесцветный, и того же — *kytos*.

Левенгук называл красные тельца еще глобулами, шариками, но он не мог видеть в свой микроскоп, что на самом деле эритроциты имеют дискообразную форму с углублением в центре каждой стороны. В 1805 г. Йенс Берцелиус получил из красных телец бесцветный белок и назвал его *глобулином,* потому что считал, что получил этот белок из глобул, шариков. Внутри телец глобулин соединен с красящим веществом, которое тогда называли *гематином,* от греческого *haima* — кровь. Всё вместе называли поэтому гематоглобином, что со временем сократилось до *гемоглобина*, как мы сегодня и называем этот важнейший красный белок крови.

Кровь человека и животных в сравнении

Кровь и лимфа являются *внутренней средой организма*. Кровь человека и животных состоит из плазмы и форменных элементов (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), которые чрезвычайно широко используются в сравнительных исследованиях и биомоделировании [477, 576].

Продуцентом форменных элементов крови является красный костный мозг, который по мере ста-

рения организма заменяется жировой тканью и превращается в желтый костный мозг. У большинства *животных* красный костный мозг находится лишь в плоских костях, но у *кроликов, крыс, белых мышей* и *морских свинок* он имеется и в трубчатых костях. В красном костном мозгу образуются эритроциты, зернистые лейкоциты и тромбоциты. Эритропоэз у млекопитающих происходит интраваскулярно в венозных синусах костного мозга из эритробластов. Созревая, эритроцит проходит стадии нормобласта, ретикулоцита, нормоцита, а затем поступает в кровоток. В небольшом количестве в периферическую кровь поступают и ретикулоциты. В костном мозгу экстраваскулярно образуются также лейкоциты в ретикулярных клетках стромы костного мозга. Регуляция гемопоэза осуществляется нейрогуморальным путем. Костный мозг имеет богатую сеть интерорецепторов. Важную роль играют факторы гуморальной регуляции (витамин B_{12}, витамин B_6, фолиевая кислота, витамин С, микроэлементы — железо, кобальт, медь, цинк).

Желтый костный мозг участвует в жировом обмене. Эндотелиальные клетки венозных синусов костного мозга входят в состав ретикуло-эндотелиальной системы.

Продолжительность жизни эритроцитов составляет в среднем 80-120 дней, лейкоцитов — всего несколько дней. Разрушение старых эритроцитов в норме происходит главным образом в селезенке, где ежедневно гибнет 0,6–3% всего количества красных кровяных телец. Пополнение эритроцитов идет за счет молодых клеток, которые образуются и созревают в костном мозгу. Лейкопоэз осуществляется в селезенке, лимфатических узлах и костном мозгу. Моноциты образуются клетками ретикуло-эндотелиальной системы.

На долю крови у *взрослого человека* приходится примерно 6–8% общей массы тела, а у *детей*, в связи с более высоким содержанием в организме воды, — 8–9%. У взрослого это соответствует 4–6 л крови (нормоволемия). Повышение общего объема крови называют гиперволемией, а снижение — гиповолемией.

Реакция крови слабощелочная и в нормальных условиях поддерживается буферными системами на одинаковом уровне (рН 7,35–7,50). Удельный вес цельной крови 1,05–1,06, а удельный вес плазмы крови 1,029–1,034. Форменных элементов в крови здоровых животных 40–45, а плазмы 55–60%. Вес общего количества крови лабораторных животных по отношению к весу тела составляет 5–8%.

В состав плазмы крови входят различные соли (электролиты), белки, углеводы, липиды, ферменты, гормоны, витамины, промежуточные продукты обмена веществ и газы. Плазма крови состоит из 90–92% воды и 8–10% сухого вещества. Основную массу сухого вещества плазмы крови составляют органические вещества и лишь 0,8–0,9% неорганические вещества. В 1 л плазмы человека содержится 900–910 г воды, 65–80 г белка и 20 г низкомо-

лекулярных соединений. Удельная масса плазмы равна 1,025–1,029, а ее pH незначительно колеблется в пределах 7,37–7,43, составляя в среднем (в артериальной крови) около 7,4.

Плазма крови *животных*, как и *человека*, соломенно-желтого цвета и содержит следующие фракции белков: сывороточный альбумин (4–5%), сывороточный глобулин (около 2,5–3%) и фибриноген (0,4–0,5%). Сывороточные глобулины путем «высаливания» разделяются на две группы: эуглобулины и псевдоглобулины. Путем электрофореза глобулины расщепляются на три фракции: α-, β- и γ- глобулины. В образовании антител важное значение придают γ-глобулину.

В крови животных постоянно содержатся кислород, углекислый газ и азот. Азот находится в плазме лишь в растворенном состоянии (около 1 об.%). Кислород в небольшом количестве растворен в плазме, в основном же он находится в связанном с гемоглобином состоянии в виде оксигемоглобина. Его содержание в артериальной крови I7,8–20,58 об.%, в венозной крови — 6,97–14,88 об.%. Процент насыщения кислородом крови у собаки равен 93,6. Углекислый газ находится в крови в трех состояниях: небольшая часть в виде раствора в плазме; в виде двууглекислых щелочей; в виде непрочных химических соединений с гемоглобином и белками плазмы крови. Углекислоты в артериальной цельной крови содержится 39,21–49,47 об.%, в венозной — 47,18–50,02 об.%.

Белковые фракции плазмы крови у собак следующие (в % по отношению к общему количеству белка): альбумин — 39,6, α_1-глобулин — 16,9, α_2-глобулин — 8, β-глобулин — 13, γ-глобулин — 9,3.

Электрофоретические фракции сыворотки здоровых собак (при общем белке, равном 6,49%) составляют (%): альбумин — 50,3, α_1-глобулин — 5,3, α_2-глобулин — 11,4, β_1-глобулин — 9, β_2-глобулин — 12,2, γ-глобулин — 11,6.

Фибриноген относится к глобулинам, он имеет большое значение в свертывании крови. Количество фибриногена в крови собаки 0,42–0,64% (в среднем 0,52%).

Если принять вязкость воды за 1, то средняя относительная вязкость крови у здорового взрослого человека составит 4,5 (3,5–5,4), а вязкость плазмы 2,2 (1,9–2,6). Увеличение гематокрита сопровождается более быстрым, чем при линейной зависимости, возрастанием вязкости крови (т. е. ее внутреннего трения).

Роль белков плазмы заключается в поддержании коллоидоосмотического давления в сосудистом русле, транспортировке некоторых веществ (липопротеиды, витамины и т. д.) и выполнении защитных функций.

Пропердин является эуглобулином с молекулярным весом, в восемь раз превышающим вес γ-глобулина. В сыворотке содержится 0,02–0,03% пропердина. Пропердин инактивирует бактерии, простейшие, вирусы в присутствии комплемента и ионов магния. Количество пропердина у разных видов

животных неодинаково. Больше всего его содержится в сыворотке *мышей* (титр равен 10–20 ед/мл) и особенно у *крыс* (20–50 ед/мл) — вот почему эти животные обладают высокой степенью естественного иммунитета. У *кролика* титр пропердина примерно равен содержанию его в сыворотке *человека* (4–8 ед/мл). Наименьшее количество пропердина в сыворотке *морской свинки* (1–2 ед/мл), с чем связывают большую восприимчивость этих животных к инфекциям.

Таблица 74

Экспериментальные и генетически обусловленные биомодели для изучения действия препаратов, влияющих на гемостаз

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель для оценки специфической активности антиагрегантов	Кролики	Аутбредные	ВС	2,5-4 кг	7 мес.-4 года
Модель для оценки воздействия антикоагулянтов на плазменный и тромбоцитарный гемостаз с развитием экспериментального тромбоза	Кролики Крысы Морские свинки Мини-свиньи	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные	ВС ВС ВС ВС	2,5-4 кг 300-350 г 0,7-1 кг 35-55 кг	7 мес.-4 года 5-12 мес. 6 мес.-2 года 1,5 года
Модель для оценки специфической активности антикоагулянтов прямого действия, влияющих на тромбин без помощи АТIII	Кролики Крысы	Аутбредные Аутбредные	ВС ВС	2,5-4 кг 300-350 г	7 мес.-4 года 5-12 мес.
Модель для оценки эффектов новых гепариноидов, а также антитромботической активности антикоагулянтов	Кролики Крысы Морские свинки (реже)	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	ВС ВС ВС	2,5-4 кг 300-350 г 0,7-1 кг	7 мес.-4 года 5-12 мес. 6 мес.-2 года
Модель для оценки геморрагической активности	Крысы	Аутбредные	ВС	300-350 г	5-12 мес.
Модель для оценки активности антикоагулянтов непрямого типа действия	Кролики	«Шиншилла»	ВС	3-4 кг	7 мес.-4 года
Модель для оценки специфической активности тромболитических средств	Крысы Морские свинки Кролики Собаки	Линия Wistar Аутбредные Аутбредные Аутбредные	ВС ВС ВС ВС	250-350 г 0,7-1 кг 2,5-4 кг 10-25 кг	5-12 мес. 6 мес.-2 года 7 мес.-4 года 1-7 лет
Модель для оценки специфической активности гемостатических средств местного и резорбтивного действия	Кролики Крысы Собаки	«Шиншилла» Аутбредные Аутбредные	ВС ВС ВС	2-4 кг 300-350 г 10-25 кг	7 мес.-4 года 5-12 мес. 1-7 лет

Кроме белков, имеются и другие азотсодержащие органические плазменные вещества (мочевина, мочевая кислота, аминокислоты, аммиак, креатин,

креатинин, пуриновые основания, гиппуровая кислота и индикан), которые известны под объединенным названием остаточный азот и составляют в норме 0,02–0,04%.

Характерной особенностью крови является *способность свертываться*. Согласно современным представлениям, свертывание крови является сложным ферментативным физиологическим процессом, в осуществлении которого участвует большое количество факторов. Одни из этих факторов (акцелераторы) ускоряют, другие (ингибиторы) подавляют внутрисосудистое свертывание крови. Действие акцелераторов и ингибиторов взаимосвязано.

В настоящее время известны следующие факторы, участвующие в процессе свертывания крови человека (многие из этих факторов присущи и животным): фактор I — фибриноген, II — протромбин, III — тромбопластин, IV — кальций, V — проакцелерин, VI — акцелерин, VII — проконвертин, VIII — антигемофилический глобулин, IX — Кристмас-фактор, X — фактор Коллера.

Кроме указанных факторов, для свертывания крови необходимы предшественник тромбопластина плазмы (ПТП) и играющие роль ускорителей реакции I, II и 111 факторы пластинок. Процесс свертывания крови осуществляется трехфазно: образование тромбопластина, образование тромбина, образование фибрина, не растворимого в плазме. Свертывание завершается выпадением фибрина. Отсутствие или недостаток одного из перечисленных факторов, а также задержка его активности приводят к нарушениям гемостаза, в то время как избыточное образование или чрезмерная активность одного или нескольких компонентов свертывающей системы может способствовать ускорению свертывания крови. В здоровом организме человека и животных внутрисосудистому свертыванию крови препятствует наличие антикоагуляционной системы (гепарин, антитромбин) и установление динамического равновесия между коагуляционными и антикоагуляционными системами. Например, у собаки свертывание крови происходит на протяжении 2,5–5 мин, но может затягиваться до 8 мин.

Морфологические элементы и состав крови

Количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов зависит от различных влияний внешней среды, вида и пород животных, способа и момента взятия крови, пищевого режима и других факторов.

У *собак* диаметр эритроцитов в среднем составляет 7,19 мкм, минимальная резистентность эритроцитов 0,54–0,58, максимальная — 0,33–0,41. Форма тромбоцитов лабораторных животных и человека почти одинакова — это овальные пластинки, но у собаки тромбоциты значительно крупнее. У собаки средняя величина кровяных пластинок составляет 8,93 ± 0,25 мкм, а у человека — 3,4 ± 0,04 мкм. Удобная модель?!

Таблица 75

Генетически обусловленные биомодели для изучения анемий

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель аутоиммунной гемолитической анемии	Мыши	Линия NZB/BL	в с	30-40 г	3-10 мес.
Биомодель для изучения патогенеза макроцитарной анемии	Мыши	Линии: C57BL/6-W^Y/+, C57BL/6J-W^V/+	в с	30-40 г	3-10 мес.
Биомодель транзиторной анемии, обусловленной нарушением гемопоэтической функции печени эмбриона	Мыши	Линия ru c^e f	в с	25-30 г	3-10 мес.
Биомодель гемолитической анемии (аутосомный ген *ha*) с явлениями иммунопатии	Кролики	Линия X/J	в с	2,5-4 кг	7 мес.-4 года
Спонтанно высокие уровни гематокрита и гемоглобина крови, как биомодель для гематологии человека	Кролики	Линия A/J	в	2,5-3 кг	7 мес.-4 года

Кровь животных и человека имеет весьма существенные различия по количеству эритроцитов и содержанию гемоглобина, поэтому нельзя пользоваться формулой вычисления цветного показателя крови, указанной для человека, при определении его у лабораторных животных. Многие экспериментаторы допускали подобную ошибку, в связи с чем можно встретить заниженные или завышенные цифры цветного индекса крови для здоровых животных. Определять цветной показатель следует по формуле

$$G = \frac{En \times Hb}{Hbn \times E}, \qquad (97)$$

где G — цветной показатель, En — количество эритроцитов в 1 мм^3 крови для данного животного, Hbn — количество гемоглобина у исследуемого животного, E и Hb — количество эритроцитов и гемоглобина в норме.

У здоровых лабораторных животных, в том числе и у *собак*, цветной показатель крови колеблется от 0,82 до 1,23 (в среднем 1,02). Количество эритроцитов в 1 мм^3 крови колеблется от 4,2 до 7,413 млн.

У *собак* обнаружено шесть факторов крови: A, B, C, D, E, F. Некоторые из этих факторов имеют характер естественных антител, но для определения несовместимости практическое значение имеет лишь фактор А. Антитело фактора А представляет собой гемолизин в агглютинин. Однако у *собак* имеется только одна группа крови, аналогичная 0αβ у человека, т. е. в сыворотке крови собак имеются оба агглютинина, реагирующие с эритроцитами крови человека групп А и В. Эритроциты *собак* не имеют агглютиногенов. В связи с этим для первичной гемотрансфузии кровь можно брать от любой

другой здоровой собаки. При повторных гемотрансфузиях у собак могут наблюдаться анафилактоидные реакции. Возникают они ввиду наличия у донора внегруппового изоантигена, на который организм реципиента после первого переливания крови вырабатывает изоиммунные антитела, обусловливающие изоантигенную несовместимость. Выявляемые в сыворотке реципиентов изоиммунные антитела сходны с Rh-антителами в изоиммунных сыворотках человека. Можно использовать изоантигенную несовместимость крови собак в качестве метода для изучения лекарственной десенсибилизации и изоиммунизации. Но немного истории.

В лесах индийской Бенгалии живет обезьяна-макак, которую Жан Одебер в 1797 г. назвал *резусом*. В 1900 г. Карл Ландштейнер открыл, что человеческая кровь может содержать одно из двух веществ или не содержать их вовсе. Два года спустя было обнаружено, что *человеческий организм* может содержать и оба вещества. Эти вещества были названы А и В. Таким образом, возможны четыре типа, или группы, крови: А, В, 0 и АВ. Люди с одной группой крови отличаются от людей с другой группой крови наличием или отсутствием у них определенных антигенов в эритроцитах и антител в плазме крови. Определяют группу крови по реакции гемагглютинации — склеивания эритроцитов. Открытие Ландштейнера сделало возможным переливание крови.

В 1940 г. К.Ландштейнер и А.Винер обнаружили в крови макака-резуса вещество, которое обозначили начальными буквами его латинского названия — Rh-фактор. Это — антиген, содержащийся в эритроцитах макаков-резусов и людей. По наличию или отсутствию резус-фактора выделяют резус-положительные (около 85 % людей) и резус-отрицательные (около 15 % людей) организмы. При переливании резус-положительной крови резус-отрицательным лицам или при беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом возможны осложнения. А как у животных?

Кровь различных *кошек* совместима, поскольку изогемоагглютинация встречается крайне редко. У кошек описано две группы крови с факторами А (85% случаев) и В (15% случаев) с соответствующими им антителами — агглютининами. Общее количество крови составляет в среднем 1/20 часть веса тела, или 5%.

Количество эритроцитов в 1 мм^3 крови может колебаться от 6,6 до 10 млн/мкл. Диаметр эритроцитов составляет 5—7 мкм (в среднем 6 мкм). Количество ретикулоцитов составляет 0,2% общего числа эритроцитов. Кровяные пластинки у кошек больших размеров — 7,39 мкм, что делает их удобными для изучения тромбоцитов, поскольку их величина у других животных намного меньше. Общее количество тромбоцитов у кошек составляет в среднем 285 тыс. в 1 мм^3. Гемоглобина в крови кошек содержится 60—90% (в среднем 12 г/дл); общее количество лейкоцитов — 17 тыс./мкл (в среднем).

Лейкоцитарная формула следующая (в %): нейтрофилы 61–75 (65); эозинофилы 6–8 (7); базофилы 0–2; лимфоциты (10–65 (30)) 30–22 (26); моноциты 1–3. РОЭ по Вестергрену: за 1 ч — 4 мм, за 2 ч — 10 мм.

Кровь можно взять пункцией большой подкожной вены нижней конечности (вены сафены).

Состав крови у мини-свиней

Количество эритроцитов, млн/мм^3	5–8 (6,5)
Размер эритроцитов, мкм	6–6,2
– у поросят	5,8–6,0
Содержание гемоглобина в 100 мл крови	1,6–16,8 г/мл
Количество тромбоцитов в 1 мм^3	200 000–500 000 (300 000)
Размер тромбоцитов, мкм	2
Количество лейкоцитов 1 мм^3	
– у взрослых животных	15 000–20 000
– у молодняка	10 000–15 000
Размер лейкоцитов, мкм	
– юные лимфоциты	5,5–11,0 (9,3)
– взрослые лимфоциты	12,1–17,6 (14,3)
– моноциты	11,0–22,0 (14,4)
– нейтрофилы	6,6–15,4 (10,9)
– эозинофилы	9,9–16,5 (10,7)
– базофилы	1,0–15,4 (13,2)
Лейкоцитарная формула (%)	
– лимфоциты	18,7–61,7 (36,8)
– нейтрофилы	32,0–78,7 (58,0)
– базофилы	0,0–1,3 (0,3)
– моноциты	0,3–4,0 (1,9)
Минеральные вещества сыворотки, мг%	
– кальций	9,04 (5,37–12,7)
– фосфор	7,93 (4,66–10,1)
– калий	24,15 (19,30–24,25)
Удельный вес крови (г/см^3)	1,050-1,060
Показатель pH	7,3–7,4
Свертывание крови, мин	10–15
Объем крови от массы тела	1/22 (4,6%)
Гематокрит, %	43,1
Резистентность эритроцитов к раствору NaCl, %	0,42–0,62
Содержание сахара в крови, %	0,08–0,10

Состав крови у овец

Удельный вес крови, г/см^3	1,051 (1,041–1,061)
Показатель pH	7,3–7,4
Время свертывания крови, мин	4–8
Объем крови от массы тела или 8 мл крови на 100 г массы тела	1/12-1/13
Гематокрит, %	32.4
Резистентность эритроцитов к раствору NaCl, % (минимум)-(максимум)	0,60 –0,45

Состав крови у собак

Количество эритроцитов, млн/мм^3	5,5-8,0
Размер эритроцитов, мкм	7,2
Плотность эритроцитов	2,4
Содержание гемоглобина, г/Hg в 100 мл	11–18
Количество тромбоцитов в 1 мм^3	200 000–600 000
Размер тромбоцитов, мкм	2–3,5
Количество лейкоцитов в 1 мм^3	8–18 000
Лейкоцитарная формула, %	
– базофилы	1 (0–2)
– эозинофилы	3 (2-4)
– нейтрофилы	74 (60–82)
– лимфоциты	22 (13–32)
– моноциты	0,1 (0–0,3)
Минеральные вещества сыворотки (мг%)	
– кальций	(крупные породы) 12,28 (12,02–12,54)
«	(мелкие породы) 8.37 (7,6–9,9)
– натрий	331,3 (295,0–360,0)
– калий	20,32 (16,7–27,87)

Состав крови у кошек

Эритроциты, млн/мкл	6,0–7,34
Гемоглобин, г/дл	9,9–12,9
Лейкоциты, тыс./мкл	14,8–19,9
Зрелые нейтрофилы, %	60–71
Лимфоциты, %	22–30
Моноциты, %	1-2
Эозинофилы, %	5–8
Тромбоциты ($\times 10^9$/л)	285–500

Состав крови у сирийских хомячков

Гемоглобин, г/дл	16
Гематокрит, %	40–50
Эритроциты, млн/мкл	7,5
Лейкоциты, тыс./мкл	7,6
Лимфоциты, %	75
Моноциты, %	3
Нейтрофилы, %	30
Эозинофилы, %	1
Базофилы, %	1
Билирубин, мг/дл	0,5
Глюкоза, мг/дл	120
Креатинин, мг/дл	0,5–0,6

Состав крови у морских свинок

Объем крови, мл/100 г массы тела	5-7
Гематокрит, %	40-50
Гемоглобин, г/дл	11–15
Эритроциты, млн/мкл	4,5–7
Лейкоциты, тыс./мкл	5–12
Лимфоциты, %	45–80
Моноциты, %	8–12
Нейтрофилы, %	20–40
Эозинофилы, %	1–5
Базофилы, %	1–2
Билирубин, мг/мл	0,24–0,30
Глюкоза, мг/дл	50–120

Состав крови у кроликов

Объем крови, мл/100 г массы тела	5–7
Гемоглобин, г/дл	10–15
Гематокрит, %	35–45
Эритроциты, млн/мкл	4-7
Лейкоциты, тыс./мкл	8–10
Лимфоциты, %	40–70
Моноциты, %	5–9
Нейтрофилы, %	38–54
Эозинофилы, %	0,5–3,5
Базофилы, %	3–6
Билирубин, мг/дл	0,3
Глюкоза, мг/дл	130
Креатинин, мг/дл	1,6

Состав крови у крыс

Гемоглобин, г/дл	14,8
Гематокрит, %	40–50
Эритроциты, млн/мкл	7,2–9,6
Лейкоциты, тыс./мкл	8–14
Лимфоциты, %	65–77
Моноциты, %	0–4
Нейтрофилы, %	13–30
Эозинофилы, %	0–1
Базофилы, %	0
Билирубин, мг/дл	0,42
Глюкоза, мг/дл	50–115
Креатинин, мг/дл	0,43

Состав крови у мышей

Гемоглобин, г/дл	12–14,9
Гематокрит, %	42–44
Эритроциты, млн/мкл	8,7–10,5
Лейкоциты, тыс./мкл	5,1–11,6
Лимфоциты, %	63–75
Моноциты, %	0,7–2,6
Нейтрофилы, %	6,7–37,2
Эозинофилы (%)	0,9–3,8
Базофилы, %	0-1,5
Билирубин, мг/дл	0,18–0,54
Глюкоза, мг/дл	108–132
Креатинин, мг/дл	0,5

Показатели крови инбредных животных

У линий мышей A/HeJ pH венозной крови из правого желудочка составляет 7,30 ± 0,0011, pH артериальной крови из левого желудочка — 7,40 ± 0,009 [63]. Количество эритроцитов 9,48 ± 0,18 млн/мм^3, гематокрит 42,5 ± 0,5 %, гемоглобин 12,7 ± 0,2 г/100 см^3, лейкоцитов 6,14±0,68 тыс./мм^3, ретикулоцитов 2,9%, гранулоцитов у самок 19,8 ± 2,3 %, у самцов 37,2 ± 7,5 % [63]. Систолическое давление крови 82 мм рт. ст., самое низкое содержание α-антитрипсина в сыворотке из 34 линий [604].

У инбредных мышей линии AKR/J pH венозной крови из правого желудочка составляет 7,32 ± 0,008, pH артериальной крови из левого желудочка 7,39 ± 0,007 [63], эритроцитов 9,38 ± 0,24 млн/мм^3, гематокрит 45,6 ± 1,0 %, гемоглобин 13,9 ± 0,2 г/100 см^3, ретикулоцитов 2,3%, лейкоцитов 6,80 ± 0,65 тыс./мм^3, гранулоцитов у самок 21,6 ± 4,5 %, у самцов 23,8 ± 5,2 % [63]. Имеют высокоактивную каталазу крови [604].

У линий BALB/cJLac систолическое давление крови у 9-месячных самцов составляет 105 ± 2,0 мм рт. ст., частота пульса 494 ± 11 уд./мин [63, 570], эритроцитов 10,51 ± 0,16 млн/мм^3, гематокрит 48,0 ± 0,7 %, гемоглобин 15,0 ± 0,2 г/100 см^3, ретикулоцитов 8,54 ± 1,04 тыс./мм^3; гранулоцитов у самок 14,9 ± 2,1 %, у самцов 15,3 ± 3,8 % [63].

У линий CBA/J кровяное давление (систолическое) 97,4 ± 1,9 мм рт. ст., частота пульса 657 ± 8 уд./мин [63]. Эритроцитов 10,04 ± 0,27 млн/мм^3, гематокрит 45,0 ± 1,3 %, гемоглобин 13,5 ± 0,2 г/100 см^3, ретикулоцитов 2,6%, лейкоцитов 6,44 ± 0,33 тыс./мм^3, гранулоцитов 26,8 ± 4,5 % у самок, 24,2 ± 2,5 % у самцов [63], уровень лейкоцитов наименьший, уровень гранулоцитов наивысший из 18 исследованных линий, pH венозной крови из правого желудочка — 7,29 ± 0,009, артериальной крови из левого желудочка — 7,37 ± 0,012.

У линий CC57BR/Mv эритроцитов 6 млн в 1 мл, гемоглобина 15,4 г%, лейкоцитов 10,7 тыс. в 1 мл. Отличаются большим содержанием гранулоци-

тов и базофилов в крови и клеток гранулоцитарного ростка в костном мозге и селезенке. Гемоглобин «гомогенного» типа, аллель Hbb^{S} [612].

У линий CC57W/Mv эритроцитов в крови 8,2 ± 0,4 млн/мм^3, лейкоцитов 15,2 ± 1,3 тыс./мм^3, самое низкое число нейтрофилов 1,8 ± 0,3. Диффузный тип гемоглобина, аллель $Hвв^{d}$ [612].

У линий C3H/HeLac соотношение белковых фракций (в % от общего белка сыворотки) следующее: альбумины 3,38, α-глобулины 0,092, β-глобулин 0,463, γ-глобулин 0,058, pH венозной крови 7,27 ± 0,010, артериальной — 7,38 ± 0,014. Давление крови самое высокое из девяти испытанных линий в любом возрасте. Среднее систолическое давление (в мм рт. ст.) в возрасте 2-5 месяцев — 111 (колебания 95–138), 13-14 месяцев — 136 (114–165), 31-32 месяца — 151 (138–164) [63].

У линий C57BL/6J давление крови среднее. В возрасте 9 месяцев у самцов систолическое давление крови 93,3 ± 2,2 мм рт. ст., а частота пульса 633 ± 11 уд./мин. Значение pH артериальной крови самое низкое из 16 испытанных линий (pH артериальной крови в левом желудочке 7,36 ± 0,010, венозной — 7,30) [63]. У 12-дневных эмбрионов мышей этой линии общее число клеток красной крови (в сотнях тысяч на 1 мм^3) и доля ядерных предшественников эритроцитов (в %) на разных сроках развития 4,6 ± 0,4 (97%), у 13-дневных 5,4 ± 0,2 (61%), у 14-дневных 9,8 ± 0,4 (32%), у 15-дневных 16,7 ± 1,0 (7%), у 16-дневных 26,6 ± 0,6. Число эритроцитов среди 18 испытанных линий у взрослых мышей среднее — 9,66 ± 0,09 млн./мм^3, гематокрит 44,0 ± 0,4 %, гемоглобин 13,3 ± 0,2 г/100 см^3, число лейкоцитов высокое — 11,43 ± 1,04 тыс./мм^3, гранулоцитов низкое: у самцов 10,4 ± 3,5 %; у самок 8,2 ± 1,2 % [63].

У линий C57L/JY гематокрит крайне высок, систолическое давление крови 97 мм рт. ст. [604]. Наиболее низкая активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах (из восьми испытанных линий) коррелирует с низким содержанием в них никотин-аденин-динуклеотидфосфата [194].

У линий DBA/1J Lac имеют самую низкую pH венозной крови из 16 испытанных линий: в орбитальном синусе 7,23 ± 0,020, правом желудочке 7,26 ± 0,014; pH артериальной крови в левом желудочке 7,37 ± 0,011 [62]; высокое количество эритроцитов — 10,52 ± 0,27 млн/мм^3; самое низкое количество ретикулоцитов — 1,5–10‰, лейкоцитов — 8,60 ± 1,60 тыс./мм^3.

У линий DBA/2J самки в возрасте 35–42 дня при температуре 29° C потребляют кислорода больше, чем самцы. Систолическое давление крови относительно низкое — 89,1 ± 2,0 мм рт. ст., частота пульса 614 ± 11 уд./мин [63]. Количество эритроцитов относительно высокое: 10,3 ± 0,25 млн/мм^3, лейкоцитов 9,28 ± 0,29 тыс./мм^3. pH венозной крови из правого желудочка 7,30 ± 0,007, артериальной крови из левого желудочка — 7,41 ± 0,009 [63].

У линий SJL/J отмечены: γ_1- и γ_2-парапротеинемия и низкое содержание эритроцитов у самцов, среднее кровяное давление, самая высокая частота

пульса из семи испытанных линий, низкая частота аудиогенных припадков, амилоидоз печени и селезенки после 6 месяцев.

В стоке B/Lac показатели крови следующие: количество эритроцитов (в миллионах на 1 мм^3) — самки 4,28–4,95, самцы 5,98–5,99; гемоглобин (грамм на 100 см^3) — самки 12,3–14,4, самцы 13,7–15,36; гематокрит — самки 39,2–44,4%, самцы 43,3–47,6%; количество лейкоцитов (в тыс. на 1 мм^3) — самцы 4,50–6,39, самки 5,07–5,50 [643, 668].

В стоке OM3/Lac показатели крови следующие: количество эритроцитов (в млн. на 1 мм^3) — самки 4,77–4,83, самцы 5,39–5,60; гемоглобин (грамм на 100 см^3) — самки 12,44–12,9, самцы 14,3–14,31; гематокрит — самки 40,7–42,1%, самцы 45,0–46,0%; количество лейкоцитов (в тыс. на мм^3) — самки 5,74–6,02, самцы 7,70–10,79 [643, 668]. Вес тела: самки 848 г, самцы 943 г. Относительный вес органов (граммы на 1 кг живого веса): селезенка— самки 1,22, самцы 0,77; тимус — самки 0,19, самцы 0,26; надпочечники — самки 0,34, самцы 0,30; мозг — самки 5,11, самцы 5,03 [643].

Селезенка в сравнении

У *мини-свиньи* селезёнка вытянутая, длинная, с суженными концами, на поперечном разрезе треугольная; париетальная поверхность её плоская, а висцеральная имеет вдоль всего органа гребень; по краю его лежат ворота. Цвет селезёнки яркокрасный, консистенция непостоянная, но довольно плотная; на разрезе ясно выступают фолликулы. Длина селезёнки 38–45 см, ширина 5–8 см, вес 0,1–0,3% от общего веса тела. Лежит она дорзо-вентрально слева от желудка, дорзально граничит с левой почкой, вентрально— с печенью и выступает несколько за последнее левое ребро.

В лаборатории биомоделирования НЦБМТ РАМН осуществлено изучение иммунологических показателей у светлогорских мини-свиней, которые являются анатомически и физиологически нормальными животными, обладающими небольшими размерами и массой тела. Работа проводилась на хряках (7-дневные–60-месячные животные). Исследовали число лейкоцитов и лимфоцитов в камере Горяева и пересчитывали на 1 мм^3 крови у мини-свиней в возрасте от 7 дней до 22 месяцев, а также число розеткообразующих Т-лимфоцитов по методу Зальберга у животных в возрасте 7–22 месяца. Определяли число естественных киллеров на перевиваемом штамме опухолевых клеток K562 у животных в возрасте 7–60 месяцев. Весь материал обрабатывали статистически по методу Фишера – Стьюдента. Всего было исследовано 335 животных.

Исследование клеточных элементов иммунной системы у светлогорских мини-свиней в возрастном аспекте показало, что число лейкоцитов и лимфоцитов возрастает у животных до 4-месячного возраста, оставаясь в дальнейшем без изменений у животных до 14-месячного возраста, и затем несколько

понижается. Так, число лейкоцитов (тысяч в 1 мм^3 крови) у 7-дневных животных равно 12,1 ± 1,12, у 4-месячных — 15,3 ± 1,24, у 12-месячных — 14,0 ± 0,86, у 22-месячных — 12,0 ± 0,80). Число лимфоцитов (тысяч в 1 мм^3 крови) у 7-дневных животных равно 8,2 ± 0,63, у 4-месячных — 12,6 ± 0,96, у 12-месячных — 10,3 ± 0,85, у 22-месячных — 7,6 ± 0,62. Количество розеткообразующих Т-лимфоцитов увеличивается с возрастом и достигает наивысшего значения у 8-месячных животных, достигнув своего пика, оно практически остается без изменений до 22-месячного возраста и несколько понижается у 50–60-месячных животных. Число естественных киллеров в возрасте 7–60 месяцев остается практически одним и тем же. Это указывает на особую роль естественных киллеров в иммунологическом статусе организма.

У *овцы* селезёнка плоская, округло-треугольной формы, красно-коричневого цвета и довольно мягкой консистенции. Дорзо-краниальный угол её на висцеральной поверхности несёт ворота. Лежит она слева на рубце, соединяясь с ним в большей своей части рыхлой клетчаткой.

У *собаки* селезёнка плоская, неправильной треугольной, очень непостоянной формы, вытянутая дорзо-вентрально. Вентральный конец её расширен, дорзальный сужен. Передний край — с вырезкой, задний — более прямой. В середине селезёнка несколько сужена и более тонкая. Цвет её красный, с несколько синеватым отливом, консистенция плотная, на разрезе трабекулы и фолликулы незаметны. Селезёнка лежит косо каудо-вентрально, вентральным концом выходит за край последнего левого ребра, достигая сегментальной плоскости 2-го и даже 4-го поясничного позвонка и горизонтальной плоскости, проведённой через 7-е и 10-е рёберно-хрящевые соединения. Вес и величина селезёнки у собак в связи с многообразием их пород ещё более изменчивы, чем у других животных; вес колеблется в пределах 0,08–0,4% от веса тела.

Селезенка покрыта соединительной капсулой. Кроме капсулы, имеется строма, которая состоит из трабекул, густо переплетающихся между собой. Паренхимой селезенки является пульпа, образованная ретикулярной тканью, кровеносными сосудами и форменными элементами крови (красная пульпа). Кроме того, имеется и белая пульпа, состоящая из лимфоидных узелков (мальпигиевы тельца).

В селезенке образуются лимфоциты и моноциты. Селезенка является органом ретикуло-эндотелиальной системы, играет роль депо крови, участвует в обмене железа. У собак, как и у человека, селезенка имеет венозные синусы. Селезенка, являясь продуцентом моноцитов, а они составляют до 8% от всех лейкоцитов крови, обеспечивают через них поставку в организм цитотоксинов, лейкотриенов, интерлейкинов, интерферонов, факторов роста клеток и регуляторов воспаления

Основными кроветворными органами *кролика* являются костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, а также лимфатические образования ки-

шечника. Селезенка у кролика маленькая, темно-красного или темно-зеленого цвета, удлиненной формы. Длина её 5 см, ширина около 1,5–2 см, вес составляет 0,05% веса тела, причем с возрастом относительный вес селезенки уменьшается. Костный мозг кролика, как и других грызунов, является деятельным не только в плоских, но и в трубчатых костях.

Лимфатическая система

У самых мелких кровеносных сосудов стенки настольно тонки, что водная фракция крови легко проходит сквозь них, омывая каждую клетку и образуя так называемую *интерстициальную жидкость*. Это название она получила потому, что заполняет межклеточные пространства. Латинское *interstitium* переводится как «заполняющий между, промежуточный».

Интерстициальная жидкость по химическому составу близка к плазме крови, но содержит меньше белков. Клетки, которые окрашивают кровь в красный цвет, не могут пройти сквозь стенки сосудов, поэтому интерстициальная жидкость бесцветна, что и нашло отражение в ее названии: *limpha* означает чистую воду, влагу.

Из межклеточных пространств лимфа попадает в мелкие сосуды, которые соединяются в более крупные, а те в свою очередь в еще более крупные, и так до тех пор, пока наконец все они не образуют два протока, идущие через грудную полость к шее. Здесь они впадают в вены, и таким образом лимфа возвращается в ток крови. Тот из двух протоков, что побольше и располагается слева, называется *торакальным* или *грудным протоком*. Сосуды и узлы, содержащие лимфу и отводящие ее из тканей и органов в венозную систему, называются *лимфатическими* и образуют *лимфатическую систему*.

Лимфатические узлы располагаются по ходу лимфатических сосудов, особенно на шее, под челюстью, в подмышечных впадинах. Они представляют собой небольшие уплотнения ткани. Древние анатомы сравнивали их с желудями, поэтому и назвали *гландами*.

В лимфатических узлах (а также селезенке и костном мозге) образуются клетки, которые называют *лимфоцитами*. Лимфоциты участвуют в борьбе с болезнетворными бактериями, поэтому нередко при заболеваниях лимфатические узлы увеличиваются в размерах, разбухают, становятся болезненными.

Лимфоидные органы у *млекопитающих* представлены солитарными фолликулами; скоплениями фолликул, называемыми лимфатическими (пейеровыми) бляшками; миндалинами и лимфатическими узлами. В лимфатических узлах происходит образование лимфоцитов, обезвреживание токсинов и патогенных микроорганизмов.

Лимфатические сосуды напоминают вены, но мышечный слой стенок

значительно тоньше, хотя они и осуществляют сократительную функцию. Лимфатические сосуды имеют клапаны. В грудном протоке на уровне поясничных позвонков, между ножками диафрагмы, находится поясничная цистерна. Грудной проток вливается в краниальную полую вену, или в начале левой яремной вены. В месте впадения лимфатического грудного протока в венозную систему имеется один или два полулунных клапана.

У млекопитающих лимфа передвигается благодаря сокращению мышц тела, присасывающей способности грудной клетки, а также сокращению стенок самих лимфатических сосудов. Лимфатическая система включает в себя начальные сети лимфатических капилляров, внутриорганные сплетения лимфатических сосудов, внеорганные лимфатические сосуды с лимфатическими узлами и главные лимфатические протоки, которые соединяются с венозной системой.

Среднее количество лейкоцитов лимфы грудного протока собаки составляет 10 511 в 1 мм^3, из них лимфоцитов — 86%, больших мононуклеаров — 5,1%, эозинофилов — 2,5%, полиморфно-ядерных нейтрофилов — 1,2%. В грудном протоке лимфа содержит 94–96% воды, от 2 до 4,5% белка (из них 0,05% фибриногена), 0,1% сахара, 0,2–0,9% жира (количество жира резко возрастает при поедании жирной пищи).

В периферической лимфе, кроме лейкоцитов, имеются и эритроциты. В периферической лимфе конечности собаки в среднем содержится около 550 лейкоцитов в 1 мм^3, и из них более 50% лимфоцитов.

В лимфе содержится значительно меньше белка (0,3–3,3%), чем в плазме крови, что объясняется слабой проницаемостью стенок капилляров для белка. Лимфа, хотя и содержит фибриноген и протромбин, свертывается значительно медленнее, чем кровь.

По количественному содержанию небелкового азота и сахара химический состав лимфы мало отличается от состава плазмы крови. Но количество хлоридов в лимфе несколько большее, а по содержанию кальция и особенно органического фосфора лимфа беднее плазмы крови. Лимфа содержит магний, железо и ферменты (диастазу, липазу и гликолитический фермент).

Реакция лимфы щелочная, удельный вес 1,010–1,018 г/см^3. С возрастом интенсивность лимфообразования уменьшается. Так, у молодых собак из грудного протока выделяется лимфы значительно больше, чем у старых. Через трудной лимфатический проток за сутки выделяется в среднем (63–64 мл лимфы на 1 кг веса собаки).

У собак насчитывается около 60 лимфатических узлов, паренхима которых состоит из ретикулярной ткани, группирующей фолликулы.

Важнейшие лимфатические узлы мыши: lymphocentrum subiliacum, lymphonodulus axillaries, lymphocentrum mandibulare.

Забор крови и пункция сердца

Очень важным этапом в исследованиях на *мини-свиньях* является взятие крови. Основной недостаток свиньи как лабораторного животного — это отсутствие поверхностных кровеносных сосудов, пригодных для взятия достаточно больших объемов крови (10–15 мл). В связи с этим разработан ряд методов для получения образцов крови. Среди наиболее доступных, используемых, в частности, в нашей практике, является способ получения крови путем пункции орбитального синуса, находящегося у внутреннего угла глаза животного. Для этого хорошо использовать специальные заточенные иглы длиной 10–12 см с наружным и внутренним диаметрами соответственно 3 и 1,5 мм [222, 297]. Другие исследователи предлагают взятие крови из подхвостового синуса введением иглы между 4-м и 5-м или 5-м и 6-м копчиковыми позвонками [233].

Все более широкое использование свиней в качестве модели часто требует многократного взятия крови, а также раздельного получения образцов артериальной и венозной крови из различных органов, необходимых для биохимических исследований, анализа колебания гормонов, скорости всасывания различных лекарственных препаратов и многого другого. С этой целью применяют метод введения катетеров в магистральные сосуды (аорту, полые вены и т. д.) или в крупные сосуды различных органов. Исследователи предлагают способы введения катетеров, изготовленных из полиэтилена [549], тефлона [663], полиуретана [100], силиконизированной резины [671] и других материалов, в яремную вену, печеночную, воротную, нижнюю полую и подкожную брюшную вены [43, 202, 411, 494, 673]. Катетеризировать можно и артериальные сосуды, в частности, аорту и сонную артерию [268]. Возможна катетеризация не кровеносных сосудов и протоков, например, печеночного лимфатического и общежелчного протоков [186].

Пункцию сердца у *овец* и *баранов* лучше производить под наркозом. Место предполагаемого укола освобождают от шерсти и дезинфицируют. Указательным пальцем, смазанным настойкой йода, определяют сердечный толчок и прокалывают грудную клетку, отступив 2–3 мм от левого края грудины. Прокол обычно производят в 11-м межреберье. Иглу вводят на глубину 2–2,5 см. При попадании иглы в полость желудочка в шприце появляется кровь, которая самотеком или при постепенном вытягивании поршня заполняет его полость. Пункцией сердца удается получить 25–30 мл крови.

Пункция сердца у *собаки* осуществляется после фиксирования животом кверху. Обрабатывают место укола (выстригают шерсть и кожу смазывают спиртом или раствором йода). Для пункции берут иглу длиной около 8–10 см. Чтобы взять кровь из правого желудочка, укол производят в третьем межреберном промежутке справа по парастернальной линии.

Иглу следует при этом держать перпендикулярно кожной поверхности. Для получения крови из левого желудочка пункцию производят в третьем межреберном промежутке по левой парастернальной линии. Можно проводить пункцию сердца в месте наиболее сильного сердечного толчка, ощущаемого при пальпации. Если при первой попытке кровь в шприце не появляется даже при легком вытягивании поршня, то следует иглу немного вытянуть и затем, медленно продвигая ее внутрь, нащупать пульсацию сердца кончиком иглы и проколоть его. У собаки средней величины можно взять без ущерба для ее здоровья до 150–250 мл крови. После взятия крови нужно ввести подкожно физиологический раствор в количестве, в два раза большем объема взятой крови, или внутривенно ввести какой-либо кровезаменитель.

Капли крови у *собаки* можно брать из края уха или из мочки уха после насечки, а также из мягкой части ступни после укола иглой. Перед взятием крови выстригают шерсть и место укола дезинфицируют раствором йода или спиртом.

Большие количества крови у собак берут из малой подкожной вены голени, из подкожной вены предплечья или из наружной яремной вены. Техника забора отличается от внутривенных введений тем, что наложенный на конечности жгут снимается лишь после окончания взятия крови. При пункции одного из бедренных сосудов собаку фиксируют на столе животом кверху. На одной из конечностей участок ниже пупартовой связки (место укола) выстригают и дезинфицируют. Определяют пульсацию бедренной артерии. Отступив на 2–5 мм медиальнее от пульсирующей артерии и держа шприц перпендикулярно сосудам, прокалывают вену. Постепенно продвигают иглу вглубь тканей и оттягивают поршень шприца до появления темной венозной крови.

Таким же образом берут кровь из бедренной артерии, в 4–5 см от пупартовой связки. Появление алой крови и быстрое самостоятельное наполнение полости шприца демонстрирует успех процедуры.

Из подкожных вен голени, предплечья и наружной яремной вены без затруднения у собак можно взять 10–20 мл крови. При необходимости получить максимальное количество крови животное наркотизируют или под местным обезболиванием отделяют наружную яремную вену, вставляют в неё канюлю и производят кровопускание. Подобным образом кровопускание можно проводить и из общей сонной артерии.

У *кошки* кровь можно получить после надсечек ушных вен, а также проколом или надрезом ступни при соблюдении правил асептики.

Брать кровь у кошек можно из поверхностной вены голени и поверхностной вены предплечья. Для этой цели животное следует надежно фиксировать. Пережимают вену наложением жгута на соответствующую конечность и производят пункцию вены. Венопункцией можно получить 2–5 мл крови.

Максимальное количество крови можно получить под наркозом, отпрепарировав и вскрыв наружную яремную или бедренную вены, а также артерии. После взятия крови останавливают кровотечение и зашивают рану. Кровь можно получить пункцией сердца.

У *кролика* кровь можно получить путем надреза или прокола краевой вены уха. Проколы следует делать на мелких ветвях ушной вены, начиная с верхушки уха. Для получения 2—5—10 мл крови наружную поверхность уха покрывают тонким слоем жидкого парафина, и ухо с внутренней стороны протирают ксилолом, после чего прокалывают или надрезают вену и вытекающую кровь собирают в пробирку. Под наркозом кровь у кролика можно брать после отсепарирования и вскрытия бедренной или наружной яремной вены. Максимальное количество крови получают после вскрытия общей сонной артерии, причем перерезанный сердечный конец сосуда вставляют в колбочку, в которую вытекает кровь, а на мозговой конец накладывают лигатуру. Этим путем у взрослого кролика можно получить 50—70 мл крови и сохранить ему жизнь, для чего перевязывают конец артерии, из которой вытекала кровь, зашивают рану и сразу же под кожу или внутрибрюшинно вводят физиологический раствор, подогретый до 37° С.

У *морских свинок* кровь можно брать из кавернозного синуса Пети. Для этого во внутренний угол глаза, между орбитой и глазным яблоком, проводят иглу вдоль кости в горизонтальном направлении и шприцем насасывают кровь. Пункцию сердца у морских свинок проводят под наркозом, и кровь получают вакуумным способом. Перед пункцией выстригают шерсть и дезинфицируют кожу. Местом пункции служит II межреберье слева на 1—1,5 см краниальнее от конца procesus xyphoideus. От левого края грудины отступают на 2 мм и вертикальным уколом прокалывают грудную клетку. Если игла находится в желудочке сердца, то при потягивании поршня кровь поступает в полость шприца. Если в шприц поступают пузырьки воздуха или серозной жидкости, это указывает на то, что игла находится в легких. В таких случаях иглу нужно вытянуть несколько назад. Пункцией сердца у крупных морских свинок можно получить до 10—12 мл крови. Забор следует производить не чаще одного раза в неделю.

У *крысы* кровь можно получить после нанесения насечек на ушах или хвосте. Для получения больших количеств крови у взрослых крыс прибегают к пункции хвостовой вены. Хвост обогревают теплой водой, дезинфицируют; вену сдавливают у корня хвоста, вводят в сосуд иглу и шприцем отсасывают кровь. Нередко для этого обрезают кончик хвоста, после чего собирают кровь, вытекающую из раны. Из кончика хвоста удается получить значительное количество крови, вакуумно отсасывая ее.

Кровь из бедренной вены берут под наркозом. Вену отпрепарируют и вскрывают. Из вскрытого сосуда кровь накопляется в ране. После взятия крови рану тампонируют и зашивают.

Весьма удобно брать кровь у крыс, а также у других мелких лабораторных животных из ретробульбарного венозного сплетения при помощи пастеровской микропипетки (кончик пипетки должен быть слегка заточенным и иметь в диаметре не более 1 мм). Для этого крысу захватывают за кожу шеи большим и указательным пальцами, а другими пальцами надежно удерживают за кожу спины. Концом пипетки пробуравливающими движениями прокалывают конъюнктиву внутреннего угла глаза и проводят ее на глубину 1–2 мм за глазное яблоко, где находится венозное сплетение. При правильном введении в капилляр микропипетки из ретроорбитального сплетения самотеком поступает кровь. При необходимости взять большое количество крови следует натянуть кожу в области шеи, чтобы сдавить яремные вены и создать венозный застой, т. е. повысить венозное давление в ретроорбитальном венозном сплетении. Описанный способ прост, позволяет брать кровь при хронических наблюдениях. Редко возникают осложнения в виде повреждения глаза и его слепоты.

Пункция сердца у *крыс*. У обездвиженных животных выстригают шерсть в области предполагаемого укола и дезинфицируют кожу. Пальпаторно определяют место конечного толчка сердца. На 1 см краниальнее от установленной точки, отступив на 1–2 мм от левого края грудины, делают укол, держа иглу вертикально. Пункцией сердца у крупных крыс удается получить до 6–8 мл крови. При пункции сердца лучше пользоваться вакуумным методом отсасывания крови. Пункцию проводят не чаще одного раза в неделю. После взятия крови подкожно вводят 0,9%-ный раствор хлористого натрия.

У *мыши* кровь (две-три капли) удается получить после прокола лапы или ампутации кончика хвоста (перед обрезанием хвост подогревают водой с температурой 40–45° С и дезинфицируют). После взятия крови рану на хвосте прижигают раствором йода. Можно получать кровь у мышей из хвостовых сосудов вакуумным способом. Кончик хвоста смазывают ксилолом и отрезают его. На рану наносят каплю 5%-ного раствора лимоннокислого натрия, после чего хвост вставляют в одно из отверстий специального баллончика, стенки которого парафинированы. Сквозь второе отверстие вакуумным насосом отсасывают воздух и при давлении 20–40 мм рт. ст. в пробирку насасывают кровь. Указанным способом получают 0,2–0,5 мл крови, сохраняя жизнь животного. Повторное взятие крови производят через два–пять дней.

Весьма удобным является взятие крови у мышей из ретроорбитального венозного сплетения. Техника взятия крови такая же, как и у крыс. Кончик микропипетки должен быть заточен под углом 45°. Микропипеткой у мышей можно взять кровь и из подъязычного венозного сплетения. Для этого левой рукой следует удерживать мышь за кожу шеи, слегка натягивая ее и сдавливая вены шея. Пинцетом открывают рот, поднимают язык, прокалывают кончиком микропипетки слизистую в области подъязычного венозно-

го сплетения, которое отчетливо выступает. В капилляр пипетки кровь поступает самотеком.

У *мышей* перед пункцией сердца выстригают шерсть и дезинфицируют место укола. Животное фиксируют животом кверху. Пальпаторно определяют место наилучшего ощущения сердечного толчка и на 4–5 мм краниальнее от этого пункта у левого края грудины делают прокол. Пункцией сердца удается получить до 0,5 мл крови. Путем декапитации у мыши получают примерно 0,5–0,6 мл крови.

У *сирийских хомячков* небольшое количество крови можно получить из хвоста, отсекая его кончик. Эту манипуляцию лучше производить под легким эфирным наркозом. Применяется вакуумный способ отсасывания крови при кардиопункции у кроликов и других мелких лабораторных животных, этим способом можно получить от взрослого кролика 60–70 мл крови и сохранить ему жизнь. После взятия крови парентерально вводят теплый 0,9%-ный раствор поваренной соли в двойном объеме от взятой крови.

Техника пункции сердца *хомячков* и взятия из него крови такая же, как и для других мелких лабораторных грызунов. Повторную пункцию сердца следует проводить не ранее чем через две недели. Под наркозом можно брать кровь из v. jugularis и v. saphena anterior оперативным путем, освободив их от окружающих тканей. Довольно удобно брать кровь у золотистых хомячков из ретроорбитального сплетения при помощи тоненькой пастеровской пипетки. Принцип взятия такой же, как у крыс и мышей. Подобным образом пастеровской пипеткой можно брать кровь из сублингвального венозного сплетения.

Глава 30 СИСТЕМА ИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Несмотря на то, что процессы пищеварения считались важнейшими ещё в древние времена, только в начале XIX в. возникло предположение, что в организме образуются особые вещества, которые осуществляют определенные химические реакции. Стало понятно, что желудочный сок способствовал перевариванию пищи и усвоению ее организмом.

Сначала эту способность приписывали только действию соляной кислоты, содержащейся в желудочном соке. Но в 1835 г. Теодор Шванн сообщил, что в желудочном соке помимо соляной кислоты содержится вещество, также обладающее переваривающей способностью. Он назвал это вещество пепсином от греч. *pepsis* — варить, растворять.

По-латыни «подниматься», «заставлять подниматься» — *fermentare*, это слово происходит от fervere — гореть, кипятить. Отсюда название, данное впоследствии веществам, — ферменты — и явлению — *ферментация* (от лат. *fermentum* — закваска).

Поэтому в 1878 г. Вильгельм Кюне стал называть неорганические ферменты *энзимами*, что значит «содержащийся в закваске», чтобы показать, что по поведению они похожи на ферменты в дрожжевых клетках.

В 1897 г. Эдуард Бухнер обнаружил, что дрожжевой фильтрат обладает ферментативной способностью. Это свидетельствовало о том, что для проведения реакции важно присутствие клеточного сока, а не самих клеток. Так было открыто бесклеточное

брожение и доказано, что все ферменты сходны в своей основе независимо от того, где они находятся — внутри или вне клетки. А термины «фермент» и «энзим», образованные соответственно от латинского и греческого корней, сохранились оба, и ими пользуются в равной мере.

Стартовые процессы в сравнении

Рот служит началом пищеварительного тракта. Пища через *пищевод* попадает в *желудок*. Из желудка она поступает в *кишечник*.

В нижней части кишечника кишка толще, чем в верхней части, и она называется *толстой кишкой*. *Тонкую кишку* делят на три части. Первая часть, выходящая непосредственно из желудка, называется *двенадцатиперстной кишкой*.

Следующая часть тонкой кишки носит название *тощая кишка*. Римский ученый и писатель Авл Корнелий Цельс считал, что в ней пища не переваривается, а проходит не задерживаясь. Последняя часть тонкой кишки называется *подвздошной кишкой* (лат. *botulus* — колбаса). От этого слова произошло название тяжелого токсинного заболевания – *ботулизма*.

Как у человека, так и у животных моторная и секреторная активность желудочно-кишечного тракта регулируется *вегетативной нервной системой*. ЖКТ обильно снабжен парасимпатическими и симпатическими нервными волокнами. Преганглионарные волокна блуждающего нерва, выходящие из продолговатого мозга, иннервируют пищевод, желудок, тонкий кишечник, проксимальный отдел толстого кишечника, печень, желчный пузырь и поджелудочную железу, а волокна, выходящие из крестцового отдела спинного мозга, иннервируют сигмовидную кишку, прямую кишку и анус. Парасимпатические волокна, иннервирующие ЖКТ, оканчиваются в ганглиях интрамуральных сплетений или в ганглиях, расположенных в стенках слюнных желез и печени. Нейромедиатором в преганглионарных нервах служит *ацетилхолин*, который взаимодействует с н-холинорецепторами, локализованными на мембранах ганглионарных клеток. Ацетилхолин служит медиатором и в постганглионарных нервных окончаниях, но в этом случае он взаимодействует с м-холинорецепторами эффекторных клеток. Серотонин и ряд пептидов (вазоактивный интестинальный полипептид, энкефалины, вещество Р и серотонин) выполняют роль постганглионарных медиаторов.

У человека слюна образуется и продуцируется со скоростью приблизительно 1 л в сутки. Она смачивает и очищает полость рта и пережеванную пищу, и обладает бактерицидным действием *лизоцима* и *ионов тиоцианата*. Под действием слюны начинается переваривание углеводов. При уменьшении слюноотделения возникает чувство жажды.

Скорость кровотока через слюнные железы человека в покое составляет 0,1-0,6 мл/мин/г ткани, но может возрастать в 5 раз.

Удельный вес слюны близок к 1,0. Минеральными компонентами слюны являются Na^+, K^+, Cl^- и HCO_3^-. Во время прохождения через протоки, обладающие низкой проницаемостью для воды, слюна из изотонической становится гипотонической. Конечная осмолярность слюны составляет 2/3 величины осмолярности плазмы. Состав электролитов слюны зависит от скорости секреции: при увеличении объема слюны концентрация Na^+ и Cl^- повышается, а концентрация K^+ падает. pH слюны составляет 5,45–6,06, а при стимуляции повышается до 7,8.

Белки являются самыми важными соединениями, содержащимися в пище. Собаки, в рационе которых были только жиры и углеводы, умирали примерно через месяц. Герард Мульдер в 1839 г. назвал альбуминозные субстанции *протеинами* (от греч. protos — первый, самый важный). По-русски протеины — это простые белки. Некоторые белки, в том числе белок яйца, называют *альбуминами*. Альбумин же самого куриного яйца называется яичным или *овальбумином* (от лат. *ovum* — яйцо).

Кроме простых белков, протеинов, есть еще сложные белки, *протеиды*. В их состав кроме аминокислот входят и небелковые вещества. Однако слово протеиды употребляют не всегда, и тогда все белки без исключения называют протеинами.

К числу протеидов относятся, например, *липопротеиды* (липопротеины) — протеины, соединенные с липидами, то есть жироподобными веществами, а также нуклеопротеиды (нуклеопротеины), имеющие в своем составе нуклеиновые кислоты.

Ферменты слюнных желез включают амилазу, гликопротеины, мукополисахариды, лизоцим, иммуноглобулины и вещества, определяющие группу крови. α-амилаза секретируется околоушными железами, а мукопротеины — подчелюстными и подъязычными железами. α-амилаза стабильна при pH 4-11 и максимально активна при pH 6,9. Она гидролизует α-1,4-гликозидную связь в полисахаридах, расщепляя крахмал на мальтозу и мальтотриозу.

Состав слюны у мини-свиней

Количество слюны	Различно в зависимости от вида кормления, около 500–800 мл ежедневно
Удельный вес, г/см^3	1,002-1,009
Содержание воды, %	98,0-99,0
Показатель pH	7,32
Неорганические составляющие	Хлориды, фосфаты, бикарбонаты калия, натрия и магния, следы сульфатов, нитратов, аммония и солей железа
Органические составляющие	Альбумины и глобулины, муцин, ферменты: диастаза, следы мальтазы

Состав слюны у овцы

Количество слюны, от общего количества	Обильное, 2/3 – в период приема корма, 1/3 – в жвачный период

Удельный вес, г/см³	1,002-1,009
Содержание воды, %	98,0-99,0
Показатель pH	7,99–8,27 (8,10)

Состав слюны у собаки

Количество слюны, мл	700–1000 ежедневно 1/3 – в жвачный период
Удельный вес, г/см³	1,001-1,008
Содержание воды, %	98,0-99,0
Показатель pH	7,56
Неорганические составляющие:	Хлориды, фосфаты, бикарбонаты калия„натрия, кальция и магния, следы сульфатов, нитратов и аммиака
Органические составляющие:	Альбумины, глобулины, муцин, ферменты: диастаза

В последние годы предложено немало формально-логических, математических и биологических моделей. Каждая из них отражает те или иные стороны деятельности пищеварительной системы, сложных метаболических процессов и важнейшей функции живых систем — функции питания. В качестве примера мы остановимся на одной из простых математических моделей, отражающих систему регуляции и обмена углеводов, а если более конкретно, то сахаров. Медико-биологические исследования были выполнены на кроликах-шиншилах. В процессе исследования регистрировались гликемические кривые при действии инсулина на систему обмена глюкозы. Математические модели построены на основе современных эндокринологических концепций.

При построении модели будем исходить из следующих посылок. Кровь с содержанием сахара в мг% обозначим y. Она снабжает желудок и кишечник, печень, клетки нервной системы, поджелудочную железу и ткани организма. В нашем построении мы исключим фармакокинетическую составляющую, хотя, справедливости ради, следует отметить, что в этом случае мы имеем многокомпартментную модель. Упростим нашу модель, выделив в качестве основных параметров лишь те, которые касаются регулирования уровня сахара в организме. В этом случае наша система имеет следующие посылки. Обозначим символом S_1 глюкозу, поступающую энтеральным путем в желудок и из него через систему воротной вены в печень. Символом S обозначим глюкозу, которая может быть введена парэнтерально. Символом s_1 обозначим препараты инсулина, вводимые внутримышечно, а символом s — эндогенный инсулин; b_1 — коэффициент пропорциональности и размерности.

$$\frac{dy_1}{dt} + b_1 y_1 = \begin{cases} S_1, & 0 \le t \le \tau_s \\ S, & 0 \ge t \ge \tau_{s_1} \end{cases}. \qquad (98)$$

Мы полагаем, что концентрация сахара в воротной вене превышает текущее значение сахара крови на величину y_1. В силу определенного регулятор-

ного механизма концентрация сахара на выходе печени (в печеночной вене) будет также отличаться от текущего значения сахара крови на величину y_2. Ткани организма потребляют глюкозу и поэтому содержание сахара в крови, оттекающей от тканей, отличается от концентрации сахара в притекающей крови на величину y_3, которая характеризует безвозвратное потребление сахара при расходе энергии. При превышении неких параметров сахара в крови и тканях поджелудочная железа выделяет инсулин s, влияющий на потребление глюкозы тканями. При снижении уровня сахара в крови и тканях адреналовая система (кора надпочечников) активизирует процессы выработки и выброса глюкагона, адреналина и других факторов, способствующих повышению уровня сахара крови. Гипоталамо-гипофизарный комплекс через релизинг – факторы и исполнительные органы — в зависимости от текущего содержания сахара крови и затрат, необходимых организму для решения той или иной задачи, осуществляет управление сахаром крови. В дальнейшем мы рассмотрим элементы математической модели в отношении разных систем организма и, в первую очередь, на уровне поступления глюкозы в кровь и ткани из желудка.

Желудок и его сравнительные функции

Кардиальный отдел желудка содержит трубчатые железы с многочисленными извитыми ответвлениями. Дно и тело желудка человека, составляющие 3/4 всего желудка, содержат прямые или слегка изогнутые железы, в стенках которых помимо аргентофинных и выделяющих слизь клеток присутствуют париетальные или обкладочные клетки, секретирующие HCl, и зимогенные клетки, секретирующие пепсиноген I и II. Пилорический отдел желудка человека имеет разветвленные трубчатые железы, секретирующие слизь, а также G-клетки, вырабатывающие гастрин. Слизь покрывает внутреннюю поверхность желудка, образуя слой толщиной около 0,6 мм, защищая ее от механического и химического повреждения. Слизистые клетки желудка человека секретируют Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-, а обкладочные клетки выделяют H^+, K^+ и Cl^-. При увеличении секреции активность обкладочных клеток в общем секрете повышается; содержание Na^+ снижается и полностью исчезает HCO_3^-.

Как мы уже указывали, одними из первых были открыты ферменты, или энзимы, пищеварительных соков, которые растворяют или переваривают мясо. Это их свойство отражено в названии пепсина, который обнаружили в желудочном соке. Вскоре были открыты новые ферменты, названия которых образовывали по аналогии с названием пепсина.

Пепсиноген представляет собой смесь предшественников протеаз. Под действием HCl он превращается в протеолитический фермент пепсин. Существуют 8 протеолитических ферментов. Пять быстро мигрирующих пепсиногенов, составляющих *группу I*, обнаруживаются только в области глав-

ных и обкладочных клеток. Остальные пепсиногены, составляющие *группу II*, распределены по всему желудку и, кроме того, присутствуют в бруннеровых железах тонкого кишечника. Пепсин действует только в диапазоне pH 1,8–3,5.

Внутренний фактор желудочного сока — это гликопротеин с молекулярной массой 42000, секретируемый обкладочным клетками. Внутренний фактор и белок, связывающий витамин B_{12}, (R-белок, от англ. *rapid* — быстрый, названный так в связи с высокой подвижностью при электрофорезе), способствуют всасыванию витамина B_{12}. В кислом желудочном соке витамин B_{12} связывается главным образом с R-белком. Высвобождающийся витамин B_{12} взаимодействует с внутренним фактором. B_{12} всасывается в кровь воротной вены. Часть поглощенного витамина B_{12} депонируется в печени, а остаток в виде комплекса с белком транскобаламином II циркулирует с кровью.

Остановимся на некоторых особенностях физиологии пищеварения *минисвиней*. Это — истинно всеядные животные. В природных условиях свиньи питаются корешками растений, травой, желудями, орехами, листьями, хвоей, корой деревьев, корнеплодами, грибами, ягодами. Кроме того они поедают насекомых и их личинки, червей, некрупных змей, яйца птиц, гнездящихся на земле, яйца рептилий, некрупных животных, таких, как мыши, бурундуки, землеройки, кроты, не брезгают и падалью. В домашних условиях или на фермах свиней кормят концентратно-картофельными и концентратно-корнеплодными рационами в количестве 2–2,5% от веса тела для взрослых животных.

В первые недели жизни у *поросят* анатомически и функционально недоразвит и пищеварительный аппарат. Установлено, что пищеварительные органы (желудок, тонкие и толстые кишки) у них после рождения малы по размерам, но отличаются очень интенсивным ростом. Рост желудка и его вместимость у свиней имеет определенную специфику в разные периоды постнатального онтогенеза. Поросята рождаются с относительно слабо развитым желудком. К 10-дневному возрасту, когда живая масса поросят почти удваивается, масса желудка увеличивается в три раза. К месячному возрасту развитие желудка значительно опережает рост всего организма: если живая масса поросенка увеличивается почти в три-четыре раза, то масса желудка возрастает в 6 раз, а его емкость возрастает почти в 16 раз по сравнению с новорожденным. В целом за два месяца жизни масса желудка увеличивается в 22 раза, а его емкость в 46 раз, тогда как вес поросенка за этот период увеличивается в 10 раз. Следовательно, в первые два месяца жизни интенсивность роста желудка у свиней в 2 раза, а его вместимость почти в 5 раз превышают скорость роста всего организма. В последующем интенсивность роста желудка несколько снижается, однако продолжает опережать рост всего организма. В подсосный период желудок поросят составля-

ет около 12% массы всего желудочно-кишечного тракта, а у взрослых свиней до 18%.

В первые три недели жизни *поросят* в их желудочном соке нет соляной кислоты, без которой ферменты желудочного сока (пепсин и химозин, переваривающие белки, и липаза, расщепляющая жиры) не могут нормально функционировать. Если поросята в этот период питаются только молоком матери, оно переваривается в тонких кишках под воздействием секрета поджелудочной железы, сока кишок и желчи. Кишечное пищеварение в это время компенсирует неполноценность желудка. Период, когда в желудочном соке поросят нет соляной кислоты, и до возраста, когда она у них появляется, называют периодом возрастной неполноценности желудка.

Изучение особенностей желудочного пищеварения у поросят на ранних стадиях постэмбрионального развития показало, что возрастная неполноценность желудка, выражающаяся в отсутствии свободной соляной кислоты, имеет биологический смысл и является важным приспособительным механизмом только в период молозивного питания.

В первые два дня жизни поросят всасываются интактные иммунные белки матери, находящиеся в молозиве, и тем самым создается пассивный иммунитет новорожденных. Это возможно потому, что в желудке нет соляной кислоты, осуществляющей гидролиз белков, а в молозиве в большом количестве содержатся ингибиторы трипсина. Уже на 4–5-й день жизни поросят рН желудочного сока равен 4,5, т. е. достаточно кислая реакция, чтобы створаживать молоко. Однако свободной соляной кислоты в этот период пока еще не обнаруживается.

Попутно заметим, что состав молозива у *свиней* и *человека* практически идентичны, и пассивный иммунитет у младенцев также создается через молозиво матери, поскольку в этом возрасте у младенцев нет соляной кислоты в желудке. К 6–7-месячному возрасту пищеварительные органы у свиней достигают размеров, достаточных для переваривания больших количеств корма и становятся вполне зрелыми как в анатомическом, так и в физиологическом отношении.

Специфической особенностью в деятельности желудочных желез у свиней является *непрерывное* отделение секрета, не прекращающееся и при голодании.

Пищеварение у свиней наиболее изучено и ему постоянно уделяется внимание исследователей, так как свиньи на протяжении всей своей истории откармливались для получения высоко питательных пищевых продуктов, необходимых человеку.

В предыдущих главах мы рассмотрели некоторые посылки математического моделирования регуляции уровня сахара в крови и тканях. Уместно описать этот процесс на этапе всасывания сахаров из желудка. Введение глюкозы в желудок приводит за счет процессов всасывания в кишечнике

к повышению концентрации сахара в крови воротной вены. Учитывая специфику физиологического процесса, естественно предположить, что скорость изменения концентрации сахара в крови воротной вены пропорциональна скорости всасывания и тем меньше, чем большего значения достигает концентрация сахара в воротной вене:

$$\frac{dy_1}{dt} + a_1 y_1 = \begin{cases} G_1^{(1)}, & 0 < t \le \tau_g \\ 0, & t > \tau_g \end{cases}, \qquad (99)$$

где $G_1^{(1)}$ — удельная скорость всасывания глюкозы, τ_g — время всасывания, a_1 — коэффициент пропорциональности и размерности.

Естественно, что полученные соотношения отражают лишь одну сторону процесса всасывания, а именно пассивное поступление его из желудка в систему крови. Но мы специально огрубили систему математического описания, чтобы сопоставить его в единой системе счисления с процессами, проходящими в других органах и, в первую очередь, в печени.

Регуляторные функции печени

Печень (*hepar*) представляет собой самую большую железу в организме, построенную из колоссального количества работающих клеток. В настоящее время значительное число экспериментальных исследований по пересадке печени выполняется на свиньях. На карликовых свиньях изучены различные способы консервации печени и их возможные последствия. Кроме того, было показано, что эффективным средством профилактики одного из серьезнейших осложнений, возникающих при трансплантации печени — гиперкалиемии, связанной с потерей гепатоцитами K^+ и выходом его в кровь, является диализ [457]. Стало возможным с большей степенью вероятности экстраполировать на человека данные, полученные при изучении биохимических сдвигов, возникающих в крови реципиента после пересадки печени [33]. На свиньях с успехом разрабатывается техника операций по орто- и гетеротопической пересадке печени с анализом различных этапов операции и проблем, связанных с функционированием трансплантата [443, 679].

Значение печени довольно разнообразно, так как она служит промежуточным органом (барьером) в кровообращении между желудочно-кишечным трактом и всеми остальными частями организма, что дает возможность находить самые различные направления для биомоделирования и экстраполяции [128, 238, 269, 315, 381, 682].

Одной из важнейших функций печени является обеспечение процессов терминального оксиления. Это достигается участием системы цитохромов Р-450. В последнее время стала известна роль в этом процессе оксида азота и его ферментов. Так NO-синтаза на 58% гомологична цитохром-Р-450-редуктазе позвоночных и бактериальной сульфитредуктазе по аминокислотной пос-

ледовательности С-конца (641 аминокислота). Все эти энзимы уникальны тем, что содержат сайты для FMN, FAD и NADPH в одном полипептиде.

Печень на своём вентральном крае имеет у большинства животных (*собаки, кошки, мини-свиньи, овцы*) то более, то менее глубокие надрезы, отделяющие различной величины участки, называемые уже не дольками, а долями печени.

У млекопитающих печень — единственный (кроме лёгких) орган в теле, в котором поступающая (по воротной вене) венозная кровь вновь растекается по капиллярным сосудам и вступает в очень близкое соприкосновение с печёночными клетками, изменяя свой состав. В печени происходит предварительная обработка венозной крови с извлечением из её состава углеводов, откладывающихся в печени в виде гликогена, совершается синтез мочевины и нейтрализация весьма многих ядовитых веществ.

Относительная величина печени не одинакова: среди позвоночных она больше у низших классов (рыбы, амфибии), среди млекопитающих она относительно массивнее у собак по сравнению с травоядными. Пользуясь тем же критерием в отношении печени лабораторных животных, можно выявить большое сходство в строении этого органа у *жвачных* и у *человека*. У *собак*, помимо средней доли с её подразделениями и отростками, особенность присуща и правой доле, так как она в свою очередь из-за надреза распадается на две части, из которых ближайшую к жёлчному пузырю принято называть правой медиальной долей, а правую краевую —правой латеральной долей. То же самое имеет место и на левой доле, в результате чего и различают левую медиальную долю и левую латеральную долю. На печени *мини-свиней* существуют те же соотношения, что и у собак, но квадратная доля имеет вид треугольника, так как нижний конец жёлчного пузыря и круглая связка сходятся друг с другом.

Печень у *собак* сравнительно большая, с отчётливыми долями, отделёнными друг от друга глубокими вырезками. Особенно сильно выступают четыре доли: левые латеральная и медиальная, а также правые латеральная и медиальная. Из них наиболее объёмистая левая латеральная доля.

Печень у *мини-свиней* относительно больше, чем у растительноядных, но меньше, чем у хищных. Она обладает тремя вырезками и ясно распадается на четыре доли: левые латеральную и медиальную доли и правые латеральную и медиальную доли. Правая медиальная доля жёлчным пузырём на висцеральной поверхности отграничивается под воротами печени от небольшой клинообразной квадратной доли, не достигающей своим вентральным заострённым концом края соседних долей. На поверхности печени заметны очень маленькие, различной формы дольки, придающие органу рябоватый вид, что характерно для печени.

Поскольку в ряде экспериментов в иммунологии, вакцинологии и радиационной медицине используются *лошади* и *жеребята*, следует подчеркнуть

Таблица 76

Генетически обусловленные и экспериментальные биомодели для изучения гепатопротекторов

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модели острой патологии печени, вызванной гепатотоксикантами	Крысы Мыши	Аутбредные или линейные Аутбредные или линейные	♂ ♀ ♂ ♀	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
Биомодель аутосомной тяжёлой формы желтухи, сопровождаемой гемоглобинемией, гемоглобинурией, субкапсулярными геморрагиями в печени и селезёнке	Мыши	Линия X/Y	♂ ♀	2,5-4 кг	7 мес.-4 года
Биомодель врождённого цирроза и амилоидоза печени	Хомячки	Линии: 2.4 (LSH) 4.22 4.24 54.7	♂ ♀ ♂ ♀ ♂ ♀ ♂ ♀	120-125 г 120-125 г 120-125 г 120-125 г	6-18 мес. 6-18 мес. 6-18 мес. 6-18 мес.

существенные отличия в структуре печени по сравнению с другими животными. Печень лошадей лишена жёлчного пузыря. В ней, благодаря надрезу на вентральном крае, можно выделить большую правую долю, а по локализации круглой связки — левую долю, распадающуюся на левую медиальную и левую латеральную доли в средней доле отношения остаются обычные.

Следует обратить внимание на характерное положение жёлчного пузыря: у жвачных он сильно свешивается за пределы вентрального края, у всеядных этого не отмечается; у *собак* он также не опускается, однако ввиду наличия глубоких разрезов печени жёлчный пузырь виден не только с висцеральной, но и с диафрагмальной поверхности, чего у многих животных не бывает.

Дольки печени по своим размерам обнаруживают значительные колебания, причём дольки самой малой величины свойственны собакам (955–968 мкм в поперечнике), затем идут мелкие жвачные, за ними лошади (1326 мкм), крупный рогатый скот (1380 мкм) и, наконец, свиньи (1570–1700 мкм). Цвет печени в зависимости от кровенаполнения меняется в оттенках от бурого до красно-бурого. Лишь у молодых сосущих животных при наличии жира оттенок оказывается желто-бурым.

Печень всегда занимает определённое положение, а именно тотчас позади диафрагмы в подреберьях. У одних собак она лежит в левом и несколько больше в правом подреберье, тогда как желудок, наоборот, помещается несколько больше в левом подреберье. У других животных печень сильно сдвинута в правое подреберье (лошади), а желудок большее место занимает в левом подреберье. Наконец, у рогатого скота печень всецело лежит в правом подреберье, а огромный желудок передними участками занимает почти всё левое подреберье.

Гепатоциты печени человека и животных образуют пластинки толщиной в одну клетку, разделенные узкими щелями (пространство Диссе), представляющими собой заполненные кровью синусоиды, эквивалентные капиллярам. В стенках синусоидов имеются поры, через которые могут проходить такие крупные макромолекулы, как альбумин и липопротеины. По мельчайшим канальцам желчь собирается в более крупные канальцы Геринга. Канальцы внутри долек печени и между ними сливаются, образуя печеночный проток, который отходит к желчному пузырю. Печеночный и пузырный протоки образуют общий желчный проток, открывающийся в двенадцатиперстную кишку на вершине фатерова сосочка позади протока поджелудочной железы или рядом с ним.

Вырабатываемый в печени сок, или секрет, носит название *желчи*. Если обтурация мешает выходу желчи из желчного пузыря, она начинает поступать в кровь, и в крови появляются желчные *пигменты*. Желчные пигменты имеют темно-зеленый или желто-красный цвет. Желто-красный пигмент желчи называется билирубин. Желчные пигменты, попадая в кровь, накапливаются в подкожной клетчатке и придают коже нездоровую желтушную окраску.

С желчью выводятся конечные продукты обмена: билирубин, ксенобиотики, лекарства, токсины и др. Выделяемый с желчью холестерол регулирует его баланс, а желчные кислоты способствуют эмульгированию и всасыванию жиров.

При выборе биомоделей следует учитывать, что у мышей у линий C57BL/6J активность печеночной каталазы снижена на 50% по сравнению с другими линиями, тогда как в остальных тканях она не отличается от обычной. Для этих мышей характерен низкий уровень холестерола в сыворотке [324] и низкая концентрация жира в надпочечниках [604].

Желчь содержит минеральные соли и слизь. В сутки у человека выделяется около 600 мл желчи.

Емкость желчного пузыря человека составляет всего 50–60 мл, хотя печень секретирует желчь со скоростью 500–700 мл/сут.

Многогранность функций печени и регуляторных механизмов, протекающих в ней процессов отражена в многочисленных публикациях и монографиях. Вряд ли возможно в пределах совре-

Таблица 77

Состав печеночной и пузырной желчи человека

Компоненты	Печеночная желчь, ммоль/л	Пузырная желчь, ммоль/л
Na^+	165	280
K^+	5	10
Ca^{2+}	2,5	12
$C1^-$	90	15
HCO_3^-	45	8
Желчные кислоты	35	310
Лецитин	1	8
Желчные пигменты	0,8	3,2
Холестерол	3	25
pH	8,2	6,5

менных возможностей математики дать всеобъемлющую модель ее функционирования. Мы заведомо упрощаем задачу и рассмотрим только один из аспектов работы печени, касающийся преобразования глюкозы в гликоген и его депонирование.

Отмечена способность печени откладывать гликоген из сахара, притекающего с кровью. Этот процесс осуществляется через систему контроля уровня инсулина, его синтеза и либерации. Если текущее содержание сахара в крови мало, то вследствие распада гликогена печень может повышать содержание сахара в крови, увеличивая концентрацию y_2 в печеночной вене. Процессу распада гликогена способствуют ряд регуляторных факторов, в том числе адреналин. Повышенное содержание сахара в крови воротной вены в силу инерционности процесса образования гликогена тоже способствует повышению концентрации y_2. Эти функции печени формально можно записать в виде следующего уравнения:

$$\frac{dy_2}{dt} + a_4 y_2 = a_3 y_1 + a_2 (y - y_n) - b_1 i + c_1 x - b_4 i_1, \qquad (100)$$

где y_n — регуляторные воздействия нейроэндокринной системы; a_2, a_3, a_4, b_l, b_4, c_1 — коэффициенты пропорциональности. Член $a_4 y_2$ характеризует ограниченную возможность участия печени в процессе образования и распада гликогена.

Представленный элемент модели, описывая одну из функций печени, дает возможность адаптивного моделирования. При желании это математическое описание может быть существенно расширено и интегрировано с другими элементами регуляторной модели, в том числе с описанием процессов выработки инсулина в поджелудочной железе.

Поджелудочная железа — двуликий Янус

Поджелудочная железа — pancreas — первоначально в филогенезе представляла собой серию небольших трубкообразных выпячиваний по всему тонкому кишечнику, и лишь впоследствии эти отпрыски, уменьшаясь в числе и увеличиваясь в объёме, сконцентрировались у начала кишечника. Впрочем, и в настоящее время у некоторых млекопитающих имеют место редкие случаи появления аномальных придатков панкреатических желез на двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишках. В тонком кишечнике пища переваривается за счет секретов поджелудочной железы, желчного пузыря и тонкого кишечника. Секрецию сока поджелудочной железы регулируют гормоны секретин и холецистокинин, и блуждающий нерв.

Так, в 1874 г. Вильгельм Кюне открыл энзим в соке поджелудочной железы — трипсин, фермент, расщепляющий белки и второй фермент со сходными свойствами — химотрипсин.

Существуют железы, не имеющие выводных протоков называющиеся беспроточными или эндокринными. Вырабатываемые ими специфические вещества — гормоны — выделяются непосредственно в кровь или лимфу. Эндокринные железы называют иначе *железами внутренней секреции*.

В 1889 г. было установлено, что после удаления поджелудочной железы подопытная собака жила не более нескольких недель, при этом у нее развивались симптомы, сходные с симптомами, которые наблюдались у людей, страдающих сахарным диабетом. Слово «диабет» означает «что-то, прошедшее сквозь». Его применяют для названия заболеваний, при которых моча не задерживается в организме, а выделяется в избытке — жидкость проходит «насквозь». При сахарном диабете в организме нарушается правильное распределение сахара в тканях, поэтому он накапливается в крови и выделяется затем в повышенных количествах с мочой.

В 1916 г. английский физиолог Эдуард А. Шарпи-Шэфер предположил, что островки Лангерганса являются эндокринной частью поджелудочной железы — скоплениями клеток, которые производят гормон, регулирующий уровень сахара в крови. А поскольку этот гормон продуцируется островками, или инсулами, то гормон этот Шарпи-Шэфер предложил назвать инсулином. А когда этот имеющий пептидную природу гормон был выделен, название «инсулин» так и осталось, как осталось в истории науки и имя давшего его ученого.

Поджелудочная железа *человека*, имеющая массу около 110 г, способна выделять в сутки 1,5 л секрета. Главный проток поджелудочной железы (вирзунгиев проток) проходит через всю железу и открывается в двенадцатиперстную кишку позади общего желчного протока, а у 30—40% людей вместе с ним на верхушке большого дуоденального (фатерова) сосочка.

Панкреатический сок *человека* содержит основные анионы Cl^- и HCO_3^-, катионы Na^+ и K^+. Панкреатический сок изотоничен плазме крови. Панкреатический сок содержит Ca^{2+}, Mg^{2+} и Zn^{2+}, а также сульфат и фосфат.

Концентрация катионов при стимуляции остается постоянной, а концентрации Cl^- и HCO_3^- меняются в противоположных направлениях. При максимальной секреции концентрация HCO_3^- составляет 130—140 ммоль/л, а pH равен 8,2.

Гидролазы белков панкреатического сока составляют почти 90%. Среди них основными являются протеолитические ферменты: пептидазы и фосфолипаза А. Они секретируются в виде зимогенов, т. е. предшественников, подлежащих активации, тогда как липаза, амилаза и рибонуклеаза — в активной форме. Активацию катализирует энтерокиназа, выделяемая слизистой двенадцатиперстной кишки. Энтерокиназа катализирует превращение трипсиногена в трипсин. Трипсин активирует и другие протеазы. Ингибитор трипсина блокирует действие трипсина и препятствует перевариванию собственных тканей.

Активаторами экзокринного отдела поджелудочной железы являются гормоны секретин и холецистокинин. Секретин стимулирует клетки, секретирующие бикарбонат. Холецистокинин стимулирует ацинозные клетки, секретирующие ферменты. Секретин действует на ацинусы, а холецистокинин — на эпителий протоков. Вазоактивный интестинальный полипептид по строению близок к секретину, а гастрин — к холецистокинину. Оба они обладают значительно более слабым действием и конкурируют с гормонами за рецепторы. Слабой стимулирующей активностью обладают также вещество Р и нейротензин. Соматостатин и глюкагон угнетают секрецию панкреатического сока человека.

Значение для пищеварения поджелудочной железы, как поставщика в просвет кишечника различных ферментов, огромно. Она заключает в своей толще панкреатические островки, играющие роль железы с внутренней секрецией.

Поджелудочная железа желтоватого цвета и обычно пронизана жировой тканью. Как у *человека*, так и у *животных* она состоит из головки, левой и правой (хвоста железы) долей. Железа в целом располагается приблизительно в пределах двух последних грудных и двух первых поясничных позвонков. Ее единственный выводной проток открывается на расстоянии 15–25 см от пилоруса.

Интересные данные получены в опытах, выполненных на обычных и карликовых свиньях с трансплантацией поджелудочной железы. При этом было показано, что наиболее успешная пересадка наблюдается между сибсами, когда даже через 4–6 месяцев после операции в ткани поджелудочной железы сохранялось сравнительно много β-клеток [492]. Удалось также установить, что в качестве материала для трансплантации островковых клеток наиболее подходящим является поджелудочная железа 45–50-дневных плодов поросят, поскольку у карликовых свиней эндокринные клетки поджелудочной железы созревают раньше, чем экзокринные [567]. Проводятся исследования по созданию модели диабета и показано, что приемлемой является модель «толерированного» экспериментального диабета с частичной панкреатэктомией и применением стрептозотоцина [672] (см. также табл. 78).

Поджелудочная железа у *собак* представляет сравнительно узкий, удлинённый орган. Правая доля железы расположена вдоль двенадцатиперстной кишки, а в сторону желудка по большому сальнику от неё ответвляется левая доля. Выводных протоков бывает один или два, а иногда даже три. Когда их оказывается два, один из них, а именно поджелудочный проток, открывается вместе с жёлчным протоком на сосочке двенадцатиперстной кишки, а другой добавочный проток — на расстоянии 3–5 см позади первого. У кошек иногда наблюдается образование в виде поджелудочного пузыря (напоминает отношение жёлчного пузыря к печени).

Установить хотя бы приблизительно общую форму поджелудочной железы невозможно, так как у различных животных она значительно разнится:

она бывает то в виде неправильного треугольника (*мини-свиньи*), то в виде вытянутой пластинки (*овцы, козы*), то в виде перегнутой почти по перпендикуляру ленты (*собаки*). Поджелудочная железа, как двуликий Янус, является экзокринным и эндокринным органом. Экзокринные функции можно оценить с помощью перорального введения флуоресцеина или парааминобензойной кислоты, а также секретина — холецистокинина. По изменению их концентрации оценивают эффективность панкреатической секреции

На заре химической науки, когда не существовало никаких приборов, распознавание веществ осуществлялось на вкус. Именно так идентифицировали класс кислых соединений. Таким же образом были открыты и сладкие вещества. По-гречески сладкий — *glykys,* поэтому это слово применили для названия одного из сахаров, а именно глюкозы. В небольших количествах глюкоза присутствует в крови, являясь источником энергии. Поэтому её ещё называют сахаром крови. В 1857 г. французский физиолог Клод Бернар открыл в печени соединение, удивительно похожее на крахмал и при необходимости образующее глюкозу. Он назвал его гликоген, то есть глюкозообразующий.

Наряду с экзокринными функциями, поджелудочная железа участвует в системных процессах гормональной регуляции в организме человека и животных. В поджелудочной железе островки Лангерганса состоят из α- и β-клеток. β-клетки продуцируют гормон инсулин, влияющий на углеводный обмен. Инсулин снижает содержание сахара в крови, способствует переходу глюкозы в гликоген, активирует гексокиназу, препятствует образованию углеводов из белка и жира, участвует в активизации синтеза белков из аминокислот и др. α-клетки островков Лангерганса вырабатывают гормон глюкагон, который проявляет антагонистическое действие по отношению к инсулину. Активизируя фермент печени — фосфорилазу, глюкагон способствует переходу гликогена в глюкозу и этим не допускает резкого снижения сахара в крови при гиперинсулинемии. Кроме того, глюкагон посредством активизации инсулиназы разрушает избыточное количество инсулина.

Клетки выводных протоков поджелудочной железы выделяют гормон липокаин, продуцируемый поджелудочной железой, который предохраняет печень от жировой инфильтрации, способствует выходу фосфолипидов из печени в кровь, активизирует окисление жирных кислот в печени. Гормоны, участвующие в поддержании постоянного уровня сахара в крови — инсулин, глюкагон и соматостатин, секретируются островками Лангерганса в поджелудочной железе. Эти структуры представляют собой скопления эндокринных клеток, так называемых α-, β- и Δ-клеток, разбросанных в виде групп по несколько тысяч клеток среди экзокринной ткани, составляющей основную массу поджелудочной железы. Около 60% островковых клеток приходится на β-клетки, вырабатывающие инсулин, 25% — на α-клетки, секретирующие глюкагон, и остальные 15% — на Δ-клетки, выделяющие соматостатин.

Таблица 78

Генетически обусловленные биомодели для изучения механизмов нарушения обмена веществ

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель для изучения механизмов ожирения	Мыши	Линии: BRSUNT/NY BRSUNT/NY	В С	30-40 г	3-10 мес.
Биомодель для изучения нарушений пуринового обмена и подагры с высокими уровнями общего азота и мочевины крови	Кролики	Линии: A/J B/J	В С В	2,6 кг 2,0 кг	7 мес.-4 года 7 мес.-4 года
Биомодель для изучения диабета типа II и стандартизации антидиабетических препаратов (дефицита инсулина нет)	Мыши	Линии: C57BL/Ks-db+/+m и C57BL/KsJ-db	В С	30-40 г	3-10 мес.

Инсулин, образующийся в β-клетках поджелудочной железы, представляет собой полипептид, состоящий из двух пептидных цепей. А-цепь, состоящая из 21 аминокислотного остатка, соединена дисульфидным мостиком с В-цепью, состоящей из 30 аминокислотных остатков. Инсулины животных разных видов лишь слегка различаются по аминокислотной последовательности и обладают одинаковым биологическим действием. Достаточно сказать, что инсулин свиней отличается от человеческого лишь одной аминокислотой.

Суммарный результат различных метаболических эффектов инсулина сводится к понижению концентрации глюкозы в крови, составляющей в норме 0,8–1,0 г/л. При повышении уровня сахара в крови после приема углеводов происходит выброс инсулина. Под влиянием инсулина увеличивается поглощение глюкозы почти всеми клетками тела, и ее концентрация в крови опять снижается. Считается, что превышение уровня сахара крови над нормой включает механизм выработки инсулина островковой тканью поджелудочной железы, поэтому можно считать, что скорость выработки инсулина i пропорциональна превышению y над y_n (где y_n — норма) и тем меньше, чем больше количество выработанного инсулина:

$$\frac{di}{dt} + b_5 i = a_2 (y - y_i), \quad \text{при } y > y_n, \qquad (101)$$

где a_2 и b_5 — коэффициенты пропорциональности.

Эта несложная математическая модель отражает регуляторные механизмы выработки инсулина. При всей кажущейся простоте, ее достоинствами является возможность соотнесения к вышеизложенным описаниям процессов поступления глюкозы из желудка в систему кровообращения и утилиза-

ции глюкозы в гликоген в печени, а также ее интеграции с моделями глюкокортикоидной регуляции и утилизации глюкозы тканями, о чем речь пойдет ниже.

Глюкагон, образующийся, подобно инсулину, в альфа-клетках островков Лангерганса, представляет собой полипептид. Он состоит из 29 аминокислотных остатков. По своим функциям глюкагон является антагонистом инсулина. Он стимулирует расщепление гликогена в печени (гликогенолиз), обеспечивая таким образом быстрое повышение концентрации глюкозы в крови при чрезмерном ее падении (гипогликемии).

Глюкагон, образуя комплекс с рецептором, расположенным на поверхности плазматической мембраны, активирует аденилатциклазу, которая превращает АТФ в цАМФ.

Соматостатин — это пептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Впервые он был обнаружен в гипоталамусе. Образующийся здесь соматостатин угнетает синтез в гипофизе гормона роста, чем и обусловлено его название. Впоследствии соматостатин был найден во многих тканях, где он выполняет роль преимущественно ингибитора. В островках Лангерганса он образуется в Δ-клетках и, действуя паракринным путем, угнетает секрецию инсулина и глюкагона. Кроме того, он угнетает перистальтику желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря и уменьшает секрецию пищеварительных соков, вследствие чего замедляется всасывание пищи. Таким образом, действие соматостатина направлено в целом на подавление пищеварительной активности и, следовательно, на предотвращение слишком больших колебаний уровня сахара в крови.

Финальные процессы в сравнении

Поскольку процесс пищеварения у человека и животных имеет определенные различия, напомним о принципах утилизации и всасывания у людей углеводов, белков, липидов, микроэлементов и воды.

Через тонкий кишечник человека за сутки проходит около 9 л жидкости. Приблизительно 2 л поступают из крови и 7 л с эндогенными секретами желез и слизистой кишечника. Более 80% этой жидкости всасывается обратно в тонком кишечнике: около 60% в двенадцатиперстной кишке и 20% в подвздошной кишке. Остальная жидкость всасывается в толстом кишечнике и только 1%, или 100 мл, выделяется из кишечника с каловыми массами.

Особенности питания людей, находящихся в разных климатических зонах, регионах, относящихся к различным этносам, столь многогранны, что можно говорить лишь о некоем абстрактном рационе. При биомоделировании следует очень строго подходить к выбору лабораторных животных, ибо конечная модель может быть существенно искажена!

Очень приблизительно можно сказать, что суточный рацион человека включает 250–280 г углеводов, что эквивалентно 4,3–13,7 кДж/г. Если человек не является чистым вегетарианцем, то он потребляет с пищей 70–90 г белков в день.

Гидролиз белков осуществляется эндопептидазами (трипсин, химотрипсин, эластаза) и экзопептидазами (карбопептидазы А и В). Эндопептидазы расщепляют белки до олигопептидов, а экзопептидазы отщепляют аминокислоты от пептидов. Около 30% конечных продуктов гидролиза составляют нейтральные и основные аминокислоты и 70% — олигопептиды, состоящие из 2–6 аминокислот.

80–90% экзогенных и эндогенных белков всасывается в тонком кишечнике. Около 50–60% белков пищи всасывается в двенадцатиперстной кишке и около 30% — по мере прохождения химуса до подвздошной кишки. Примерно 10% белков достигает толстого кишечника, и расщепляются бактериями.

Некий «усредненный человек» потребляет в день около 60–100 г жиров. До 90% жиров пищи составляют триглицериды, содержащие жирные кислоты с цепью из 16 (пальмитиновая кислота) или 18 (стеариновая, олеиновая, линолевая кислоты) атомов углерода. Триглицериды, содержащие жирные кислоты с цепью в 2–4 углеродных атома или 6–8 атомов, составляют небольшую часть жиров пищи. Примерно 10% жиров пищи приходятся на фосфолипиды (лецитин), эфиры холестерола и жирорастворимые витамины.

В слепую кишку человека поступает 1–1,5 л жидкости в день. Около 90% этого объема всасывается в толстом кишечнике и только около 100 мл выделяется. При постепенном поступлении жидкости всасывается до 5 л. Ионы Na^+ поступают в клетки кишечника путем простой диффузии за счет большого градиента концентраций (130 ммоль/л) и разности потенциалов (30 мВ). Выведение Na^+ из клеток осуществляется в базолатеральной области клеточной мембраны насосом, активируемым (Na^+-K^+)-АТФазой. Ионы K^+ выходят по электрохимическому градиенту из межклеточного пространства в просвет кишечника через относительно проницаемые для них плотные контакты. Несмотря на высокую концентрацию ионов K^+ в клетке (около 80 ммоль), лишь небольшая их часть диффундирует в просвет кишечника непосредственно через клеточную мембрану. Ежедневно в толстый кишечник поступает 5–10 ммоль K^+, а выводится с каловыми массами 10–15 ммоль, при этом концентрация в последних K^+ составляет примерно 90 ммоль/л.

Сорбция Na^+ и экскреция K^+ регулируются минералокортикоидами и глюкокортикоидами. Эти гормоны стимулируют (Na^+-K^+)-АТФазу, а альдостерон повышает также проницаемость для Na^+ апикальной области мембраны клеток кишечника.

В толстом кишечнике человека активно всасываются хлорид и бикарбонат Na^+. Ежедневно в толстый кишечник поступает около 60 ммоль ионов

Cl^- (и его концентрация здесь составляет около 60 ммоль), а выводится только около 2 ммоль ионов. Поглощение Cl^- сопряжено с выделением HCO_3^- в мембранных клетках. Накопление ионов HCO_3^- в просвете кишечника обеспечивает слабощелочную реакцию каловых масс как у человека, так и у ряда животных.

Сравнительно-анатомические исследования позволили установить определенные различия кишечника человека и животных. Так средний, или тонкий, отдел кишечника *мини-свиней* состоит из весьма многочисленных мелких мотков, вследствие чего длина его достигает 20 м. В этом отношении свиньи, как всеядные, занимают промежуточное положение между хищными животными с коротким кишечником и растительноядными **с** длинным кишечником.

Свинья вообще активно используется при изучении ожирения и, видимо, является идеальной моделью в применении к человеку [262]. Склонность к ожирению у свиней объясняется значительно большей эффективностью превращения энергии корма в жир, чем у других животных. В настоящее время липогенез и обмен липидов у свиньи интенсивно изучается в ряде лабораторий [474, 608, 667, 668]. Отмечено, что число жировых клеток у свиней достигает максимума к 5-месячному возрасту [19]. Новорожденный поросенок по минимальному содержанию жира (1%) сходен с младенцем малой массы, что позволяет использовать поросенка в качестве модели при изучении питания преждевременно родившихся детей. Такое использование оправдано еще и тем, что физиология пищеварения и потребность в питательных веществах у поросят и новорожденных детей также имеет большое сходство и дает возможность экспериментальной проверки рецептов детского питания [531].

Особенно ценны поросята для изучения протеиново-углеводного голодания, так как оно сопровождается такими же морфологическими и биохимическими сдвигами, как и у детей с общим истощением, получавших рацион с протеиново-углеводным дефицитом [41, 50].

С проблемой кормления тесно связано применение свиней для изучения язв желудка и 12-перстной кишки, которые экспериментально легко моделируются у этих животных введением, например, гистамина [296] или скармливанием соответствующего рациона (желатинизированная кукуруза, ячменная солома в количестве 5-10% от рациона). Язвы индуцируются с помощью потерь крови [371] и физического воздействия [48]. Немаловажным обстоятельством является и то, что язвы, спорадически обнаруживаемые у свиней, сходны с таковыми у человека [519]. В настоящее время многими исследователями высказывается мысль, что свинья более пригодна для гастроэнтерологических исследований, чем собака [247, 317, 473, 548, 650].

Двенадцатиперстная кишка *мини-свиней* 40–90 см длиной, от пилоруса желудка в правом подреберье тянется по печени и правой дорзальной части

брюшной стенки к тазу до заднего конца правой почки. Лимфатические фолликулы и пейеровы бляшки у мини-свиней отчётливо выделяются. Пейеровы бляшки в количестве от 16 до 38 по направлению кзади заметно удлиняются, растягиваясь на 50 см, а одна из них к концу подвздошной кишки имеет длину от 1,15 до 3,20 м и даже простирается на толстый отдел.

Двенадцатиперстная кишка у *собак* сравнительно короткая, подвешена на длинной брыжейке и по ширине просвета не уступает толстому отделу. Она отходит от пилоруса в правом подреберье, направляется вдоль печени вправо, дорзально и назад по правой стенке брюшной полости. Подслизистые железы имеют чрезвычайно короткую область распространения от 1,5 до 2 см.

Лимфатические фолликулы очень маленькие. Пейеровы бляшки обнаруживаются в различном числе, причем у молодых собак они несколько многочисленнее (14–25). Почти все они короткие — от 7 до 8,5 мм, и лишь одна в конце подвздошной кишки у молодых собак растягивается на 10–40 см.

Резюмируя изложенные в этой главе сравнительные данные, следует подчеркнуть, что каждая из медико-биологических наук своими методами пытается наблюдать и описывать свойства сложных систем, в частности, обеспечивающих пищеварение. Необходимо привлечение методов математического моделирования. Однако классическая математика не в состоянии справиться с огромным числом взаимодействий и переплетением переменных. Это особенно заметно в интестинальных органах, когда кусочек пищи не только разлагается на тысячи метаболитов, но дает и ещё нечто неосязаемое – энергию. В главах 37 и 39 мы рассмотрим эти аспекты подробнее.

Конечно, можно использовать чисто литературные подходы, красиво и афористично описав процессы пищеварения. Можно использовать сухие математические термины, упростив и примитивизировав биопроцессы, но дав им соответствие в общих системах. Осознавая ограниченность математического моделирования, мы, тем не менее, отдаем им предпочтение хотя бы из-за возможности проводить сравнительные и экстраполяционные построения.

Глава 31 РЕНАЛЬНАЯ СИСТЕМА И САМОПОДОБИЕ ПРОКЛА

Явление самоповторения целого в собственных частях, многократного включения своих копий превратилось в общефилософскую категорию за 400 лет до Рождества Христова, когда неоплатоник Прокл начал провозглашать: «Все во всем». Вряд ли он имел в виду строение почек, но последние, как ничто лучше, подтверждают его парадигму. Дело в том, что почки не просто парный орган, а орган, в котором его субъединица — нефрон — является *автономно* функционирующий частью. Поэтому биомоделирование функций нефрона является вполне благопристойным процессом построения модели почки. Но в то же время имеются значительные межвидовые особенности строения почек, которые следует учитывать при биомоделировании.

Итак, главными органами мочевыделительного аппарата человека и животных являются почки.

Скорость клубочковой фильтрации обусловлена интенсивным почечным кровотоком. Масса обеих почек у человека составляет 300 г, т. е. всего 0,4% средней массы его тела (70 кг). Через них проходит 1,2 л крови в минуту, это около 25% общего сердечного выброса, составляющего в покое 5 л/мин.

У некоторых видов млекопитающих в отличие от человека эмбриональная дольчатость проявлена так сильно, что у них и во взрослом состоянии обнаруживают большое количество полностью отделённых друг от друга маленьких почек, в силу чего

весь орган представляет конгломерат одинаковых мелких образований—почечник. Такую почку имеют *медведи* и *китообразные* млекопитающие. Такую структуру относят к типу множественных почек.

Другой тип бороздчатой многососочковой почки свойствен, в частности, *рогатому скоту*. У него же существует ещё небольшая особенность, заключающаяся в том, что стебельки от почечных чашек короткие и впадают обычно в два крупных ствола, сливающихся в мочеточник.

К типу гладких многососочковых почек относят такие, у которых периферическая мочеотделительная зона слита в одно компактное образование, так что с поверхности орган бывает гладкий, но при разрезе его ясно видны сосочки, как, например, у *свиней*. У сосочков имеются почечные чашки, но нет уже стебельков к мочеточнику.

Тип гладких односососочковых почек характеризуется слиянием в одно компактное целое не только мочеотделительной зоны, но и отводящей; последняя представляет у *овец, собак* и *кошек* сплошной, в виде гребня, продолговатый общий сосочек.

Опыты по пересадке почек между различными линиями гибридных карликовых свиней с известным фенотипом АГ класса I и II позволили выявить целый ряд антигенных факторов, влияющих на функции трансплантата и высказать предположение, что отторжение трансплантата генетически опосредовано [520] не только у свиней, но, очевидно, и у других животных.

Сравнительные и холономные параметры почек

Почка человека содержит около 1,2 млн нефронов. Нефрон состоит из клубочка с боуменовой капсулой, проксимального извитого канальца, петли Генле и дистального извитого канальца. Дистальные извитые канальцы нескольких нефронов открываются в собирательную трубочку. Каждый нефрон способен самостоятельно обеспечивать специфические виды транспорта и экскреторные функции.

Почки человека и животных, как мы понимаем, не идентичны. Что же их объединяет, и что не совпадает? В середине XX века крупнейший математик Дэвид Бом экстраполировал идеи Прокла целиком на Вселенную и предложил *холономную парадигму*. Её суть в том, что наш мир – это некая голограмма, каждая частичка которой содержит всю информацию о целом. Поэтому различия в структуре почки человека и разных животных практически нивелируется самоподобием нефронов у них. Рассмотрим это несколько подробнее.

Почки имеют хорошо выраженные ворота. На разрезе почки различают следующие зоны: корковую, или мочеотделительную, содержащую большое количество кровеносных сосудов; мозговую, которая является мочеотводящей частью почки, и пограничную.

Высокая скорость клубочковой фильтрации обеспечивает мощный кровоток через корковое вещество почек, где отфильтровывается около 1/5 объема почечного плазмотока. За сутки у человека образуется 170 л фильтрата, но через почки за сутки проходит воды почти в 10 раз больше, чем содержится во всем организме. Это достигается тем, что сосудистый клубочек и капсула Шумлянского — Боумена формируют почечное (мальпигиево) тельце. Мальпигиево тельце вместе с канальцами составляет нефрон. Обычно лишь 25—50% всех нефронов принимают участие в работе, а остальные находятся в «резерве». В сосудистых клубочках почек происходит фильтрация и образование первичной мочи, которая по составу весьма близка к плазме крови.

Проходя по извитым канальцам, первичная моча подвергается значительным изменениям, а именно: происходит реабсорбция воды, хлорида натрия, аминокислот, сахара. В почках образуются и выводятся с мочой гиппуровая кислота, аммонийные и фосфорнокислые соли.

Восходящее колено петли Генле контактирует с сосудами. В месте этого контакта находится группа специальных эпителиальных клеток, которые содержат многочисленные гранулы с ферментом ренином. Он представляет собой пептидазу, расщепляющую ангиотензиноген-синтезируемый в печени белок плазмы-с образованием декапептида - ангиотензина I. Под действием превращающего фермента, он преобразуется в октапептид ангиотензин, который стимулирует секрецию альдостерона и, участвует в регуляции тонуса почечных артериол. Несомненно, ангиотензин II самое мощное сосудосуживающее вещество, образующееся в организме человека и животных.

Работа почек контролируется центральной нервной системой, вегетативным отделом нервной системы, гормонами задней доли гипофиза (антидиуретический гормон) и надпочечников — альдостерона и адреналина.

При угрозе избыточной потери NaCl из плотного пятна юкстагломеруллярного аппарата выделяется ренин. Ренин через ангиотензин II стимулирует продукцию альдостерона, реабсорбцию Na^+ в дистальных отделах нефрона, образование мРНК, индуцирующей синтез мембранных белков. Поступление Na^+ в клетку стимулирует натриево-калиевую АТФазу. Отношение выводимых из нее ионов Na^+ и входящих ионов K^+ равно 3:2.

Однако вернемся к сравнениям функционирования почек у человека и животных. Как известно, люди делятся на предпочитающих или исключительно употребляющих растительную пищу, и предпочитающих мясо. При биомоделировании следует это четко учитывать. И вот почему.

При активации Na^+-H^+-обмена в канальцевую жидкость поступает больше ионов H^+. Повышенная альдостероном H^+секреция приводит к внутриклеточному алкалозу, увеличивающему калиевую проводимость апикальной мембраны. Ионы K^+ накапливаются в канальцевой жидкости и выводятся с мочой. При диете, состоящей преимущественно из мяса, в клетки поступает

много K^+ и мало Na^+; кроме того, катаболизм белков дает избыток кислотных ионов. Альдостерон у человека и животных препятствует нарушению тонкого баланса электролитов, стимулируя K^+ и H^+ секрецию и Na^+реабсорбцию. Поэтому кошки и собаки более оптимальные животные для биомоделирования этого типа людей.

У людей, предпочитающих в системе питания молоко и его продукты, субпродукты и растительную пищу, экскреция натрия должна усилиться, а K^+ и H^+ — ограничиться, что обеспечивается пониженным выделением альдостерона, а дополнительная экскреция натрия требует самостоятельного гормонального регулирования. Более оптимальными биомоделями для этого типа людей будут мини-свиньи.

Известно, что в предсердиях образуется пептидный гормон, получивший название предсердного натрийуретического фактора. Он повышает скорость фильтрации и замедляет реабсорбцию Na^+ в дистальном отделе нефрона. Предсердный натрийуретический фактор накаливается в пузырьках в ткани предсердий и высвобождается при нервной стимуляции, или при растяжении. Объем внеклеточной жидкости зависит от содержания в организме натрия.

На транспорт Na^+ и $C1^-$ влияют такие гормоны, как АДГ, ангиотензин II, брадикинин и простагландины. Механизм их участия в поддержании гомеостаза до конца не понятен.

Прежде чем перейти к сравнительным характеристикам, следует напомнить, что почки являются эндокринным органом, поскольку они секретируют ренин и витамин D-гормон, а также эритропоэтин, играющий заметную роль в эритропоэзе.

Почки у *свиней* по своему типу гладкие многососочковые. Как и у мелких жвачных, они имеют почти правильную бобовидную форму, но бывают более значительной длины и более плоски. Они одеты фиброзной капсулой и часто полностью окружены жировой тканью (жировая капсула).

Почки *мелких жвачных* (овцы и козы) сильно отличаются от таковых крупного рогатого скота. Они принадлежат к гладкому однососочковому типу с ярко выраженной бобовидной формой. Продольный разрез показывает наличие общего сосочка. Количество почечных пирамид дает основание говорить о слиянии 10-16 долек.

Почки *у хищников* по строению относятся к гладкому однососочковому типу, форма их, как и у большинства млекопитающих, близко подходит к бобовидной, однако, особенно у семейства кошек, они короче и толще, чем у мелких жвачных и свиней. Почки у хищников расположены под первыми тремя поясничными позвонками. Правая почка несколько заходит в правое подреберье, достигая печени. Они имеют бобовидную форму, покрыты фиброзной капсулой, окружены околопочечным жиром и почечной фасцией. Снизу прилегает брюшина так, что они лежат забрюшинно.

Почки у *собаки* однососочковые с гладкой поверхностью. Они составляют 0,5–0,71% веса всего тела. Особенностью внутреннего строения почек собак и кошек являются очень длинные петли Генле, чем объясняется выработка у этих животных концентрированной мочи. Из почечной лоханки моча через мочеточники попадает в мочевой пузырь, который легко растягивается и может вмещать большое количество мочи. Мышечные волокна стенки мочевого пузыря образуют опорожнитель, а циркулярные волокна в области мочеиспускательного канала составляют замыкатель пузыря. За сутки крупные собаки выделяют 1–2 л, а мелкие — 40–250 мл мочи. Правда, количество выделяемой мочи зависит от количества принятой воды и пищи. Удельный вес мочи собаки колеблется в пределах 1,016–1,060 (в среднем 1,025). У собак, питающихся мясом, реакция мочи кислая, а у находящихся на без мясной диете — щелочная.

Моча собак и других животных содержит: общий азот — 0,26%; мочевую кислоту — 0,006; мочевину — 0,46 мг%; креатинин — 0,009 мг%; золу — 2,00 мг%; CaO — 0,035 мг%; P_2O_5 — 0,05 мг%; MgO — 0,05 мг%; H_2SO_4 — 0,02 мг%; C1 — 0,3261; SiO_2 — 0,1 мг%.

Из физических свойств мочи собаки следует отметить высокую величину депрессии (Δ), равную 3,29, и электропроводность — 26,1.

Почки у *кошки* короткие, толстые и округлые, имеют один сосок конической формы, а признаки деления на доли отсутствуют. Вес почек составляет 0,34% веса тела. На их поверхности наблюдаются борозды от вен. Покрыты почки очень плотной фиброзной капсулой. За сутки кошки выделяют 75–200 мл мочи. Физико-химический состав мочи кошек следующий: pH — 7,5; удельный вес — 1,055; величина депрессии — Δ4,73; электропроводность при 18^{O} C (10^{-3}) 22,37; общий азот — 0,9878%; мочевая кислота — 0,008; мочевина — 0,14; креатинин — 0,02; минеральные вещества — 2,47, в том числе P_2O_5 — 0,19; CaO — 0,098; MgO — 0,034; H_2SO_4 — 0,103; Cl — 1,007; SiO_2 — 0,008%.

Вес обеих почек *кролика* составляет 0,6–0,7% веса тела. Лежат они забрюшинно. Размеры почек взрослого кролика следующие (*см*): длина — 3, ширина — 2, толщина — 1,5. Правая почка весит больше, чем левая. Почки кроликов характеризуются наличием одного соска. Мочеиспускательный канал у самцов кроликов отличается от других животных прямолинейным расположением. У крольчих мочеиспускательный канал довольно длинный, оканчивается на нижней стенке влагалища и его отверстие прикрывается специальной складкой. Почки кролика за сутки выделяют 180–440 мл мочи желтого цвета с удельным весом 1,010–1,015. Величина депрессии (Δ) колеблется в пределах 0,55–1,22. Реакция мочи щелочная (pH 8,0). В состав мочи входят (%): общий азот — 0,7322, мочевая кислота — 0,009, мочевина — 0,2069, креатинин — 0,001, зола — 1,19, CaO — 0,206, P_2O_5 — 0,09, хлор — 0,26.

Состав мочи и ее реакция могут изменяться в зависимости от диеты.

Почки у *морской свинки* обычной формы; правая расположена краниальнее левой. Вес одной почки у молодых свинок — 2,6, а у взрослых — 5 г. Взрослые морские свинки за сутки выделяют около 50 $см^3$ мочи. Удельный вес мочи 1,033–1,036. В моче содержится 3,5% мочевой кислоты.

Таблица 79

Генетически обусловленные и экспериментальные биомодели для исследования ренальной системы

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель патологии почек, в 25% случаев сопровождающейся гидронефрозом	Мыши	Линия T (9;17)138Ca	♀ ♂	30-40 г	3-10 мес.
Модель генетически детерминированного интерстициального нефрита, сопровождающегося тромбозом лёгочных и периферических вен в 63% случаев	Хомячки	Линия RL	♀ ♂	30-40 г	6-18 мес.
Модель гипертрофии предстательной железы (доброкачественная, без признаков малигнизации)	Хомячки Хомячки	Линия LSH 87.20	♂ ♂ ♂ ♂	120 г 120 г	6-18 мес. 6-18 мес.

Почки у *крысы* бобовидной формы, длина их около 16–19 мм. Правая почка лежит в правом подреберье и по отношению к левой отклонена несколько вперед. У крыс весом 130–150 г правая почка весит 0,63 г, левая — 0,6 г, у крыс весом 200–250 г правая почка весит 2,05 г, левая — 2 г. Левая почка прилегает к тазу. Почка у крысы однососочковая. Мочевой пузырь такой же, как и у других млекопитающих, но его стенка толще, чем у кролика.

Почки у *мыши* имеют типичные для этого органа формы, их размеры 0,9 × 0,5 × 0,4 см. Левая почка размещена каудальнее правой. Вес правой почки у взрослых мышей в среднем 0,14, а левой — 0,13 г.

Надпочечники величиной с маковое зерно (весом по 2–3 мг) отличаются от окружающей жировой ткани оранжевым цветом. Топографически располагаются они кпереди и кнутри от почек, причем правый надпочечник лежит на соответствующей почке, а левый от почки несколько отдален. Кортизон у линий BAL/cJL/6 вызывает эозинопению, максимальный эффект наблюдается при введении 96 мг (доза высокая по сравнению с другими линиями).

Почки у *золотистых хомячков* лежат ретроперитонеально. Они бобовидной формы и с гладкой поверхностью. Между почками размещены лимфатические узлы, покрытые жировой клетчаткой. Правая почка немного выделяется кпереди. Мочевой пузырь в наполненном состоянии круглой формы, величиной с горошину. Надпочечники маленькие, яйцевидной формы образования, которые расположены на передне-внутренней поверхности почек и покрыты жировой клетчаткой.

Моделирование почечных функций

Сравнительные особенности функционирования ренальной системы человека и животных можно установить с помощью прямых и опосредованных методов исследования. Результаты этих экспериментов могут быть положены в основу оптимизированного моделирования [130, 566].

Измерение объемов жидкостных компартментов, определение распределения жидкостей крайне важно для фармако- и токсикокинетического моделирования. В табл. 80 приведены значения относительного содержания воды в различных органах и тканях человека и животных. Процентное содержание воды имеет значительные колебания в зависимости от возраста человека и его конституции. Более значительный разброс у животных. Поэтому при любых экстраполяционных переносах следует вводить коэффициенты размерности и пропорциональности. В табл. 80 они обозначены как β. Для таких животных как овцы или мини-свиньи, у которых запасы жировой ткани претерпевают существенные колебания необходимо использовать специальные поправочные коэффициенты β^*, указанные в табл. 80.

В организме и в различных органах и тканях *содержание воды* можно измерить методом разведения соответствующего индикатора. Если индикатор ввести в компартмент, т.е. исследуемые органы или системы и дать известному количеству вещества равномерно раствориться, то этот объем можно будет рассчитать по конечной концентрации индикатора. Оно определяется как количество вещества S в некотором объеме V:

$$K = \frac{S}{V}, \text{ откуда } V = \frac{S}{K}. \qquad (102)$$

Общий объем воды в организме определяют с помощью тяжелой или меченой тритием воды, а также веществ, легко проходящих через клеточные мембраны (антипирин). Объем внеклеточной жидкости измеряют с помощью инсулина или тиосульфата, т. е. веществ, не способных диффундировать через клеточную мембрану. Объем плазмы определяют с помощью радиоактивного ^{131}I, красителя Эванса и других веществ, остающихся в просвете кровеносных сосудов. Объем внутриклеточной жидкости определяется разностью между общим и внеклеточным объемами, а межклеточной — разностью между внеклеточным и плазматическим. Используемые индикаторы попадают в плазму, их концентрацию определяют при анализе крови. Поскольку за время распределения часть их выводится из организма, то используют несколько образцов крови, и путем экстраполяции определяют равновесную концентрацию.

Общее количество воды в жидкостных компартментах организма определяют методом разведения индикаторов. Ее содержание в различных органах и тканях неодинаково. В жировой ткани ее 10%. У человека и у мле-

Таблица 80

Расчет примерного содержания воды в различных компартментах человека и животных-млекопитающих (в крайней правой колонке даны цифры для человека массой 70 кг)

Ткань или орган	**Содержание воды, %**	**Процент от веса тела**	**Количество воды (л) в организме**
Кровь	83	8,0	4,7 × β*
Почки	83	0,4	0,3 × β
Сердце	79	0,5	0,3 × β
Легкие	79	0,7	0,4 × β
Селезенка	76	0,2	0,1 × β
Мышцы	75	42	22 × β
Мозг	74	2,0	1,5 × β
Кишечник	74	1.8	0,9 × β
Кожа	72	18	9,1 × β
Скелет	22	16	2,5 × β
Жировая *ткань*	10	10-55	0,7 × β*

копитающих на долю воды в среднем приходится 73% массы всех тканей. Эту величину используют для определения относительного содержания липидов в организме:

$$Gv = (0{,}73 \times k)/Hn \qquad (103)$$

где: *Gv* — количество внеклеточных липидов (%), *Hn* — количество несвязанной воды (%), *k* — коэффициент размерности для различных животных.

При общем содержании воды в организме, равном 65% массы тела, около 10% его приходится на жировые отложения. Масса жировой ткани может достигать до 50% при содержании воды в организме около 37%.

Скорость почечной фильтрации измеряется по принципу Фика с помощью индикаторного вещества. Оно не должно связываться с белками плазмы, задерживаться при прохождении через клубочковую мембрану, реабсорбироваться и секретироваться в почечных канальцах, расщепляться и синтезироваться в почках, быть токсичным. Наиболее оптимальным индикатором является инулин, полифруктозид, состоящий из 20 остатков фруктозы, который не образуется в человеческом организме.

Расчет скорости почечной фильтрации *Vp* основывается на соотношении, при котором количество выделенного с мочёй индикатора определяется его концентрацией умноженный на объем выделенной жидкости. В этом случае:

$$V_p = \frac{Cg}{Pg} \times St, \qquad (104)$$

где *Cg* — концентрация индикатора в моче, Pg — концентрация индикатора в плазме, St — объем жидкости, выделяемой за единицу времени.

Скорость фильтрации в нефроне измеряется тем же способом. В обычных условиях у здорового человека она составляет 50 нл/мин. Для оценки скорости фильтрации в нефроне животных осуществляется микропункция петли канальца, и за определенный период времени производится забор жидкости. Расчет скорости фильтрации нефрона *Vn,* например для инулина (i), можно получить из следующего уравнения:

$$Vn = \frac{Cif \times V_\tau}{Cip} \,,$$

где *Cif* — концентрация инулина в фильтрате мочи, *Cip* — концентрация инулина в плазме крови, V_τ – объем фильтрата, поступающего в каналец за период времени τ.

Клиренс реабсорбирующихся веществ, таких, как электролиты, сахара, а также некоторые ксенобиотики, в отличие от «чисто» фильтрующихся, например инулина, ниже, поскольку они не только фильтруются в клубочках, но и активно извлекаются канальцевыми клетками. Расчет клиренса может быть осуществлен по следующей формуле:

$$K = \frac{Ci \times Vt}{Cp} \,, \qquad (105)$$

где *Ci* — концентрация индикаторного вещества в моче, *Cp* — концентрация индикатора в плазме, *Vt* — объем мочи за единицу времени.

В реальных условиях для оценки клиренса часто используется оценка клиренса эндогенного креатинина. Его преимущество в том, что не нужно вводить индикаторные вещества. Но точность этого метода несравнимо меньше, нежели инулиновая проба. Креатинин образуется при обмене веществ в мышцах и его суточная продукция у человека составляет 9 мг/л (80 мкмоль/л). Он экскретируется путем клубочковой фильтрации. Расчет клиренса креатинина производится по формуле, близкой к формуле (105):

$$Kk = \frac{Ckt \times Vkt}{Ckp} \times \beta \,,$$

где *Ckt* — концентрация креатинина в моче, *Ckp* — концентрация креатинина в плазме, *Vkt* — объем фильтрации за единицу времени, β – коэффициент пропорциональности и размерности в аллометрических пересчетах для животных разных видов.

При биомоделировании на животных широко используются методы микропункции, а также микроперфузионные исследования. Они дополняются электрофизиологическими методами, оценивающими перенос заряженных частиц через поверхности плазматических мембран. Эти методы оценива-

ют активность ионов H^+, Na^+, K^+, C^{1-} или Ca^{2+} и позволяют измерить их перенос через мембрану. Информативным подходом в фармако- и токсикокинетике является «пэтч-кламп-метод» локальной фиксации потенциала. С помощью высокочувствительной компьютерной аппаратуры можно на изолированном одиночном канале зарегистрировать прохождение по нему ионов или его чередующиеся открытые и закрытые состояния. В настоящее время, возможно, культивировать нефроны и проводить моделирование воздействия на них различных физических, химических и биологических факторов.

Как мы уже подчеркивали, наиболее универсальным принципом моделирования является математическое моделирование. Обратимся к уже приводимым примерам математического моделирования регуляции и поддержания уровня сахара в крови и тканях человека и животных. В данном случае рассмотрим процессы утилизации сахаров тканями организма, в том числе в почках. Известно, что вследствие асимметричности строения канальцевых клеток в почках осуществляется активный, сопряженный транспорт и поддерживается клубочково-канальцевое равновесие. В канальцах осуществляется не только секреция воды, ионов мочевины, глюкозы, многих ксенобиотиков, но и реабсорбция. Реабсорбция глюкозы осуществляется столь интенсивно, что с точки зрения моделирования этого процесса её можно рассматривать наряду с продукцией или иньекцией. Ткани почек поглощают глюкозу вследствие процесса диффузии, и скорость поглощения зависит от разности $y - y_3$ при $y > y_3$. В то же время способность тканей поглощать глюкозу ограничена, а увеличению количества поглощенного сахара способствует инсулин. При учете этих явлений мы приходим к следующему дифференциальному уравнению:

$$\frac{dy_3}{dt} + a_8 y_3 = -b_3 i - b_5 i - a_7 (y - y_3), \tag{106}$$

где a_7, a_8, b_3, b_5 — коэффициенты размерности и пропорциональности.

Системой дифференциальных уравнений мы можем описать упрощенные регуляторные процессы поддержания уровня сахара в крови и тканях. В свою очередь, это позволяет нам определить также текущее содержание сахара в крови. Учитывая, что инерционность системы смешивания различных составляющих уровня сахара крови, которая вследствие быстроты действия кровеносной системы пренебрежимо мала по сравнению с инерционностью работы органов, для получения текущего содержания уровня сахара в крови можем провести простое суммирование:

$$y = y_n + y_2 + y_3 . \tag{107}$$

Это равенство, наряду с вышеизложенными дифференциальными уравнениями, уже можно использовать для расчетных счислений, хотя его дос-

тоинство заключается в том, что мы получаем возможность дать корректное описание работы системы управления уровнем сахара крови, включая и объект (объекты) управления этими процессами.

Таким образом, особенности автономного функционирования нефрона, ни в коем случае не отменяющие системное функционирование и регулирующие влияния ренальных органов на гомеостаз организма, позволяют осуществлять хорошее экстраполяционное межвидовое моделирование, и подтверждают холономную парадигму Прокла-Бома. Действительно как нигде в организме, почечная система построена на принципах самоповторения и самоподобия.

Глава 32 ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И СИСТЕМА РЕПРОДУКЦИИ

Репродуктивные органы у разных видов животных имеют существенные различия. Также большие различия имеются между органами размножения животных и человека. Поэтому, несмотря на общность функций, следует достаточно осторожно относиться к вопросам экстраполяции полученных на животных данных в отношении человека. Последние работы в этом направлении указывают на трудности в биомоделировании [64, 683] и оценки токсичности и тератогенности[150, 201] различных веществ у различных животных и в альтернативных биомоделях. Мы полагаем, что выбор адекватной биомодели должен быть сделан исследователем в отношении каждого конкретного случая и задач, которые он формулирует для себя. Поэтому мы дадим сравнительные характеристики органов размножения у различных животных и их особенности, которые могут быть использованы при построении биомоделей репродуктивных функций.

Агрессивность и половое поведение

Регуляция репродуктивных функций находится под контролем ЦНС. В этом процессе участвуют сложные механизмы управления со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, которые были рассмотрены в гл. 26. Главное предназначение половых функций заключается, естественно, в воспроизвод-

стве и поддержании вида. Однако не меньшая роль принадлежит половым гормонам и в *регуляции поведения*, причем это поведение также ориентировано на сохранение как индивидуума, так и популяции.

Речь идет прежде всего об агрессивном поведении. Андрогенные гормоны, важнейшим из которых является тестостерон, концентрация которого в крови мужчин не должна быть менее 1—2 нг/мл, обеспечивают *агрессивное половое поведение*. У животных это проявляется в еще более яркой форме, например, в тестах оценки нейролептических и транквилизирующих средств используется так называемый «бой самцов». При этом наиболее выраженные проявления агрессивности и результативности наблюдаются у самцов с повышенным уровнем тестостерона в крови.

Хотя превышение уровня тестостерона над границами естественной нормы не коррелирует с возрастанием агрессивности, блокаторы эффектов андрогенов или кастрация животных нивелируют либидо и агрессивность. Генетически созданы инбредные и другие специальные линии животных с разным *уровнем агрессивности*, имеющих существенные *различия уровня тестостерона* в крови (см. раздел III). Эти животные могут служить хорошими биомоделями не только с точки зрения исследования репродуктивных функций, но и анализа сложноорганизованных форм поведения.

У животных-самцов половой аппарат состоит из семенников с придатками, семяпроводов, мочеполового канала, полового члена и придаточных половых желез — предстательной, луковичных и пузырьковых. Семенники имеют яйцевидную форму и находятся в мошонке. В дольках семенника находится соединительная ткань, в которой проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы. В этой ткани размещены группы железистых клеток, которые называются интерстициальными. В интерстициальной мужской железе вырабатываются гормоны внутренней секреции. У верхнего края семенника находится придаток. Гормональная деятельность семенников осуществляется преимущественно интерстициальными клетками Лейдига, которые иначе называются мужской железой зрелости, или пубертатной железой. Интерстициальные клетки продуцируют мужской половой гормон тестостерон.

Семенники *мини-свиней* очень большие и бывают почти правильной эллипсоидной формы. Предстательная железа, как и у крупных жвачных, состоит из тела и рассеянной части. Тело достигает в ширину 2,0—2,5 см, прикрыто пузырьковидными железами и снаружи совершенно незаметно. Рассеянная часть формирует слой вокруг слизистой оболочки тазовой части мочеполового канала и снаружи окружена, за исключением дорзальной стороны, мускулом мочеполового канала. Половой член, длиной до 45—50 см, имеет большое сходство со жвачными животными. Наружное отверстие мочеполового канала лежит на вентролатеральной стороне, почти рядом с заострённым концом члена.

Семенники *жвачных* относительно крупные. Вес семенников достигает у барана 200–300 г, у козла 145–150 г.

У *козлов* и *баранов* выражена только одна рассеянная часть предстательной железы, а тело отсутствует. Половой член имеет приблизительно 8 см в длину. Общая длина его достигает у баранов 30–35 см.

Семенники *собак* относительно небольшие и имеют округло-овальную форму. Вес семенника с придатком у собак средней величины около 30 г, т. е. 0,23% веса тела. Семенной канатик длинный и широкий. Хорошо выражена луковица мочеполового канала. Пузырьковые и луковичные железы отсутствуют. Предстательная железа большая, состоит из двух долей. В каудальном участке полового члена находятся два хорошо выраженных пещеристых тела. Половой член имеет два пещеристых тела, а в головке его заложена кость полового члена.

У самцов *кошек* половой член короткий, в нем размещена косточка (длиной 3–4 см), а на слабо выраженной головке находятся небольшие шипы. Семенники почти круглые, у взрослых животных их вес составляет 4–5 г. Луковичные железы очень маленькие, величиной с горошину. Пузырьковые железы отсутствуют, а предстательная железа слабо развита.

Вес семенников у *кроликов* составляет 0,2—0,3% веса тела. Придаток семенника значительно утолщен на заднем конце, и от этой утолщенной части отходит семявыносящий проток. Семяпроводы в своем заднем конце образуют расширение, в котором находятся слизистые железы, после чего впадают в мочеиспускательный канал. К мужскому половому аппарату кролика относятся:

- ✓ предстательная железа, состоящая из пяти долей;
- ✓ мужская матка — железа, соответствующая семенным пузырькам других млекопитающих, она открывается в мочеиспускательном канале вблизи впадения семяпроводов;
- ✓ редуцированные пузырьковидные железы;
- ✓ железы луковицы мочеиспускательного канала — парные крупные железы, расположенные на границе с пещеристыми телами мочеполового канала. Половой член имеет пещеристые тела и в стадии эрекции достигает 4 см в длину.

Вес семенников у *морских свинок* до 2,3 г. В большинстве случаев левый семенник больше правого. Благодаря наличию сильно развитого наружного эректора яичка семенники могут втягиваться в брюшную полость. Из придаточных желез мужских половых органов сильно развиты пузырьковые железы, которые имеют вид длинных выростов. У самцов морских свинок на конце полового члена имеются два роговых образования — эпидермальные рожки. Кастрация новорожденных самцов приводит к тому, что эпидермальные рожки не развиваются в процессе роста. У некастрированных животных ампутированные рожки способны регенерировать.

Вес обоих семенников у молодых *крыс* (весом 130—150 г) составляет 0,7 г, а у взрослых (весом 200—250 г) — 2,5 г. В семенниках мало интерстициальных клеток. Семенники чаще располагаются в мошонке и могут втягиваться в паховые ходы. В теле полового члена имеется косточка. Как и у кролика, у крыс хорошо выражена мужская матка, которая открывается в мочеполовой проток. Пузырьковые железы очень развиты. У основания мужской матки находятся две пары ампулярных желез. Предстательная железа развита хорошо.

Семенники у самцов *мыши* относительно большие, располагаются чаще всего в мошонке, но могут находиться и в паховом канале и брюшной полости. Придатки несколько отделены от яичка. Пузырьковая железа двойная, хорошо развита. От семенных придатков отходит семяпровод, который впадает в общий мочеполовой синус. Мочеполовой синус закрывается прилегающими к нему предстательной железой и железами Купера.

Репродуктивные нюансы самок в сравнении

В отличие от мужчин и самцов животных, у которых семенники функционируют на протяжении всей жизни и, несмотря на возрастное снижение уровня тестостерона, сперматогенез не угасает, у женщин и у самок животных гормональная регуляция идет волнообразно с затуханием во второй трети жизни.

Помимо известных со студенческой скамьи механизмов полового поведения и репродукции с участием рилизинг-факторов, половых гормонов, в том числе октапептида окситоцина, в этих процессах участвуют и другие пептиды. Так гонады секретируют вазоактивный кишечный пептид и ряд эндогенных опиоидных пептидов, а также значительную группу пептидов с пока неизвестными функциями. Возможно, некоторые из этих пептидов, а точнее изменения их активности, определяют глубокие вазодистонические, кардиальные и психосоматические изменения в климактерическом периоде. Наличие специальных линий животных-биомоделей и исследования на них могут дать ответы и по этим вопросам

У самок органы размножения состоят из яичников, яйцеводов, или иначе называемых маточных (фаллопиевых) труб, и матки. На разрезе яичника различают две его зоны: корковую (фолликулярную), в которой среди соединительной ткани заметны фолликулы (граафовы пузырьки), и мякотную (сосудистую). В граафовых пузырьках созревают яйцеклетки. При созревании граафовы пузырьки лопаются и происходит выход яйцеклетки — овуляция. Гормональная деятельность яичников осуществляется за счет функционирования фолликулярного аппарата, желтого тела и интерстициальной ткани корковой части яичников. Эпителиальные гранулезные клетки созревающих фолликулов выделяют женские половые гормоны — эстрогены (эстрон, эстриол и эстрадиол). Желтое тело возникает из гранулезных клеток

лопнувшего фолликула. В нем вырабатывается гормон прогестерон.

С наступлением половой зрелости в половых органах самок происходят циклические изменения. Половой цикл у животных подразделяется на сексуальный период и период покоя. Сексуальный период наступает с появлением течки и возникновением у животных охоты. Происходящие в сексуальном периоде изменения в половых органах самок представлены следующими фазами:

- ✓ предтечка — в это время происходит увеличение размеров фолликулов;
- ✓ течка — фолликулы увеличиваются до предельных размеров, созревают, лопаются, т. е. возникает выход яйцеклеток в область верхних участков яйцеводов (овуляция). В это время под влиянием фолликулярного гормона у самок отмечается гиперемия и опухание матки и влагалища, шейка матки приоткрывается, железы шейки и преддверья продуцируют секрет, который выделяется наружу. В период течки самки большинства животных проявляют половое возбуждение. У многих животных кожные железы самок выделяют в это время секрет со специфическим запахом, привлекающим самцов;
- ✓ послетечка — на месте лопнувших фолликулов развиваются желтые тела. Уменьшается и исчезает гиперемия половых органов. Самка перестает быть беспокойной и возбужденной;
- ✓ фаза покоя — если не наступила беременность, стенки матки резко уменьшаются. В яичнике хорошо выражено желтое тело, в связи с чем задерживается развитие фолликулов. Наступает пролиферация желез матки. С рассасыванием ложного тела вновь наступает фаза предтечки. У сук и кошек течка обычно наступает весной и осенью (два цикла), у грызунов наблюдается несколько циклов.

Если наступает оплодотворение яйцеклетки, развивается беременность.

У некоторых самок (крольчихи, кошки) овуляция наступает лишь после совершения коитуса, т. е. рефлекторно. У других животных наступление овуляции и ее продолжительность зависят от длительности течки. Так, у сук течка затягивается на семь–девять дней, овуляция же происходит в середине или конце течки и продолжается три–четыре дня. На месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело, которое при наступлении оплодотворения функционирует на протяжении всей беременности (истинное желтое тело). Если же беременность не наступила, то желтое тело вскоре рассасывается (ложное желтое тело).

В корковой части яичников имеется интерстициальная ткань, которая выполняет роль женской железы зрелости (женская пубертатная железа). Во время беременности интерстициальная ткань разрастается. Например, яичники неполовозрелых самок линий BALD/cJLac чувствительны к гонадотропину человеческого хориона: в ответ на гонадотропин они дают высокую добавочную овуляцию.

Таблица 81

Генетически обусловленные биомодели для изучения репродуктивных функций и возрастных особенностей организма

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель на линиях мышей-долгожителей для исследований в геронтологии	Мыши	Линия CBA/LacY	В С	19-23 г	Старше 3 лет
Спонтанная биомодель артериосклероза и тромбоза левого предсердия	Мыши	Линия CBA/LacY	В С	25-30 г	5-20 мес.
Биомодель аутоиммунной гемолитической анемии , а также красной волчанки у человека	Мыши	Линия NSB/Orl	В С	25-30 г	5-20 мес.
Оптимальные биомодели для получения механизмов передачи межклеточной информации, взаимодействия клеток в эмбриогенезе, генетики развития	Мыши	Линии: C57BL/6-W^{Y} T/t^{6} (сток) C57BL/6-$a^{t}Un^{S}$ C57BL/HeJ-pe C57BL/6Y-+Hi,go	В С	25-30 г	5-20 мес.
Биомодель для изучения процессов раннего старения и развития аутоиммунных процессов в организме	Мыши	C57/BL/10-hz^{zhY}	В С	25-30 г	5-20 мес.
Биомодель для изучения причин бесплодия, нарушений оогенеза (у мышек обнаруживаются атрезии влагалища)	Мыши	C57BL/16Y-smk (smoky)	В С	25-30 г	5-20 мес.
Биомодель детской глаукомы человека с нарушением оттока внутриглазной жидкости с низким уровнем аскорбата и атрофией зрительного нерва	Кролики	Линия AXBU/J	В С	3,5 кг	7 мес.- 4 года
Биомодель замедления сперматогенеза, сопровождаемого нарушением обмена β-каротина и витамина А	Кролики	Линия AXBU/J	В С	3,5 кг	7 мес.- 4 года
Биомодель для эндокринологии на животных с предельно высокими уровнями гормона роста	Кролики	Линии: AC/J ACEP/J	В С В С	2,4 кг 2,4 кг	7 мес.- 4 года 7 мес.- 4 года

Яйцеводы (фаллопиевые трубы) начинаются в виде воронки с бахромой и открываются в перитонеальную полость отверстиями. У собак они очень извилистые, тонкие, длиной 5–11 см, покрыты жировой тканью. Стенка яйцевода имеет мускульный слой. Проксимальные части правой и левой фаллопиевых труб сливаются между собой и образуют шейку матки. В ней выделяют шейку, тело и рога матки.

Яичник *мини-свиней* относительно большой (до 5 см длиной), округлой, слегка вытянутой формы, бугристый — на его поверхность выступают фолли-

кулы в месте прилежащей оболочкой яичника. Нередко большое число таких бугорков придает яичнику свиней вид ягоды ежевики. Яичник скрыт в сильно развитой яичниковой бурзе.

Яичник мелкого рогатого скота по сравнению с таковым у крупных животных значительно меньше и имеет эллипсоидную форму. Его овуляционная поверхность обширна и выпукла. У взрослых животных правый яичник обычно несколько больше левого (у новорождённых он меньше). У *овец* и *коз* яичник более округлый и относительно крупнее. Матка относится к двурогому типу. Тело матки снаружи довольно длинное (10–15 см), однако внутри большая часть матки разделена перегородкой надвое (так называемое «ложное тело»). Неразделённой остаётся лишь небольшая её часть, длиной 5–6 см, переходящая в шейку матки.

Яичник у *собак* имеет удлинённую и слегка уплощённую эллипсоидную форму. У средней величины собак яичник достигает в длину 0,5–2 см. На его поверхности нередко можно заметить возвышения созревающих фолликулов (граафовых пузырьков). Брыжеечный край яичника обращен дорзо-медиально. Матка собак относится к типу двурогих. Она почти всецело размещается в брюшной полости и отличается длинными, тонкими и прямыми рогами, расходящимися друг от друга в виде римской цифры V. Тело матки, длиной около 3 см, в передней части имеет небольшую перегородку. Длины рогов имеют тонкие стенки и небольшую (0,5–1,5 см) срединную перегородку в краниальном участке, что напоминает до некоторой степени отношения, свойственные телу матки рогатого скота.

У самок *кошек* яичники малых размеров, до 1 см длиной. Матка двурогая, плацента отпадающая.

У *крольчих* в каждом фолликуле яичников находится одно или очень редко два яйца. Матка у крольчих двойная. Длина ее рогов 7 см, в полость влагалища они открываются отдельными отверстиями. Мускулатура матки хорошо развита. Влагалище у взрослой крольчихи 7–8 см в длину. В нижнюю стенку влагалища впадает мочеиспускательный канал, а в передней части находится устье матки. В стенках мочеполового канала имеются малые и большие железы преддверья. У крольчих клитор состоит из двух пещеристых тел и достигает в длину до 2–3 см. Овуляция осуществляется спустя 10–15 ч после спаривания. Поэтому покрытие крольчих необходимо для стимуляции выхода яйцеклеток из фолликулов. Начавшаяся течка у крольчих продолжается до тех пор, пока не будет коитуса, а при отсутствии его длится, пока не кончится сезон размножения (май–август и в теплые осень и зиму). Таким образом, не допуская крольчиху к спариванию, можно изучать гормональную функцию яичников, в которых не содержится желтых тел. Искусственным образом овуляцию у крольчих вызывают введением гонадотропного гормона. Наступает овуляция спустя 10–13 ч после введения гормона, вследствие чего возникает ложная беременность с образованием желтых тел. Из

этих соображений крольчиха может служить хорошей биомоделью в фармакологии, экспериментальном акушерстве, биомедицинских технологиях.

Яичники *морских свинок* размещены позади почек. Они овальной формы, их длина в среднем составляет 3 мм. Фолликулы заметны невооруженным глазом.

Матка *мини-свиней* принадлежит к двурогому типу. Рога матки весьма длинные (до 200 см) и у своего начала узкие, так что граница их с яйцепроводами не выражена. На своём протяжении рога описывают многочисленные петли наподобие петель тонкого отдела кишечника. Они целиком лежат в брюшной полости, подвешенные на маточной брыжейке.

Яичники у взрослой самки *мыши* круглой формы, величиной с просяное зерно. Правый яичник располагается немного кпереди левого. Оба яичника окутаны жировой тканью. Матка двурогая. Рога до 3–4 см длины. Продолжительность полового цикла зависит от климатических условий (в холодные месяцы он удлиняется). В среднем он равен трем–девяти дням, длительность различных стадий полового цикла белой мыши следующая: стадия покоя – около 50–60 ч; предтечка — 12 ч; течка — 8–10–18 ч; послетечка — 24–30 ч.

О функции яичников грызунов и о стадии полового цикла можно судить по данным, полученным при исследовании влагалищных мазков. В среднем продолжительность полового цикла у самок, отсаженных от самцов, составляет шесть–семь дней. В каждой фазе полового (эстрального) цикла наблюдается свой клеточный состав мазка, взятого из половой щели крыс.

После кастрации самок половые циклы прекращаются, а после введения женских синтетических половых гормонов эстральные циклы возобновляются. Этот факт используют для выявления веществ гормонального действия и проверки их активности.

Матка у *крыс* двураздельная. В месте перехода непарной части матки во влагалище имеется достаточно хорошо развитый сфинктер, образующий шейку матки. У девственных самок при входе во влагалище имеется hymen. Длина рогов матки около 5 см, а диаметр 2–3 мм.

Матка *у хомячков* двурогая. Рога S-образной формы оканчиваются на уровне нижнего полюса почек. Мочеотделительный канал у самок открывается самостоятельным отверстием вентральнее влагалища. В настоящее время благодаря искусственному отбору при разведении хомячков выведено несколько пород этих лабораторных животных: альбиносы, частично альбиносы, желтые, бежевые, пегие, черные, агути.

Биомодели для изучения гормональных эффектов

В последние годы в исследованиях эмбиотоксичности, тератогенности и репродуктивной токсикологии все шире используются специальные животные-

Таблица 82

Моделирование гормональных эффектов на гормонозависимых штаммах опухолей репродуктивных органов и рекомендуемые штаммы

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
1. Для веществ с эстрогенной активностью:					
a. высокометастазирующий рак ВМР-П (прививание 50 мг опухолевой массы подкожно в область правой подмышечной впадины)	Мыши	Линии A/snell	В	18-20 г	2-2,5 мес.
b. перевиваемая аденокарцинома предстательной железы Dunning (R3327-H)	Крысы	Copenhagen	С	200-250 г	3-4 мес.
c. рак яичников, индуцированный по методу Бискиндов	Мыши	Линейные или аутбредные	В С	20-25 г	2-3 мес.
	Крысы	Линейные или аутбредные	В С	150-200 г	2-3 мес.
2. Для веществ с антиэстрогенной активностью:					
a. эпидермоидная карцинома лёгкого Льюис (LLC, 3LL) (введение 50 г опухолевой массы подкожно в область правой подмышечной впадины)	Мыши	Линии C_{57}BL6 или гибриды BDF1[DBA×C57BL6]	С	18-20 г	2-2,5 мес.
b. ДМБА-индуцированные опухоли молочной железы крыс	Крысы	Линии Wistar	В	От 100 г	С 55 дней
3. Для веществ с прогестиновой активностью:					
a. рак шейки матки РШМ-5 при ортотопической перевивке	Мыши	Линии СВА	С	18-20 г	2-2,5 мес
b. аденокарцинома молочной железы Са-755 (введение 50 мг опухолевой массы подкожно в область правой подмышечной впадины	Мыши	Линии C_{57}BL6 или гибриды BDF1[DBA×C57BL6]	В	18-20 г	2-2,5 мес.
c. меланома В-16	Мыши	Линии C_{57}BL6 или гибриды BDF1[DBA×C57BL6]	В С	18-20 г	2-2,5 мес.
d. аденокарцинома толстой кишки АКАТОЛ	Мыши	Линии BALB/c	С	18-20 г	2-2,5 мес.
4. Для агонистов и аналогов гормонов гипоталамуса (RH-LH и соматостатина)					
a. ДМБА	Крысы	Линии Wistar	В	От 100 г	С 55 дней
b. перевиваемая аденокарцинома предстательной железы Dunning	Крысы	Copenhagen	С	200-250 г	3-4 мес.

биомодели с генетически обусловленными опухолями или животные, на которых подобные явления легко воспроизводятся. Этот путь является доста-

точно перспективным, результаты легко воспроизводимы, а методы — адекватными.

Следует подчеркнуть, что предлагаемые биомодели достаточно хорошо коррелируют по результатам исследований с данными альтернативного моделирования. В то же время не во всех случаях достигается простой перенос результатов с животных на человека [150]. По-видимому, следует использовать дополнительные методы математического моделирования и сглаживания функций в процессе экстраполяции.

Резюмируя сравнительный обзор репродуктивных органов у животных, следует упомянуть о процессе формирования гонад, т.е. семенников и яичников. После завершения миграции половых клеток у эмбрионов генетически женского пола, гонады дифференцированы относительно слабо. В них продолжается митотическое деление примордиальных половых клеток и развитие гранулезных, а затем образуется примордиальный фолликул.

У эмбрионов мужского пола, имеющих Y-хромосому, интенсивная пролиферация ткани гонад начинается раньше и приводит к образованию гонад, из которых и образуются сперматозоиды. Экспериментально показано, что после ранней кастрации у плода мужского пола дифференцировка гениталий идет по женскому типу. Для развития женских гениталий половые гормоны не нужны, тогда как у плодов – самцов в этом процессе участвует фактор, вырабатываемый клетками Сертоли, а также андрогены, секретируемые клетками Лейдига.

Эти моменты нелишне помнить при проведении эмбриологических исследований, в особенности с использованием ксенобиотиков эмбриотоксического действия, а также гормонов, памятуя, что, например, стероиды, легко превращаются в андрогены. Это немаловажный фактор при биомоделировании, в том числе агрессивного поведения

Глава 33 ОСТЕОСИСТЕМА И РЕПЕРЫ МАХАЛАНОБИСА

Согласно древним описаниям, начиная с папируса Эберса, человеческий скелет представлялся высохшим человеком, отсюда и происхождение термина скелет: от греч. *skeletos* — высохшее тело. Формирование скелета у человека проходит несколько стадий. Окончательное развитие скелета заканчивается лишь спустя многие годы после рождения человека.

Постепенное развитие скелета происходит не только у человека, но и у всех млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий и костных рыб: сначала возникает хрящевой скелет, который затем замещается костной тканью. Только у акул и их родственников скелет остается *хрящевым* на всю жизнь. Названия костей давались исходя из их формы, так *clavicula* по-латыни «маленький ключ», то есть ключица. Лопаточная кость называется по-латыни *scapula* от греческого слова *skaptein* – копать, рыть, лопатить.

Г.А.Илизаров доказал, что кость способна не только отлично восстанавливаться, но и расти в любом возрасте. Его операции и эксперименты опровергли мнение о костях как инертных, слабо регенерирующих тканях.

Мне он рассказывал, как скупал сотни черенков для лопат и, распиливая их вдоль и поперёк, искал варианты фиксации в разных шинах, дугах и, наконец, кольцах.

Этот пример я привел с целью показать один из видов физического, а также механического подхода к моделированию. Сразу подчеркнём, что модель, по сути, является чисто биологической, а зародилась она в голове Г.А.Илизарова как абстрактно-логическая. Просто на первом этапе она нашла своё физическое воплощение в виде механической модели. И лишь в дальнейшем она по итерационному принципу воплотилась в моделирование на животных и в клинических исследованиях [73, 86, 95].

Скелет животных в сравнении

Рассмотрим некоторые особенности скелета животных. Это делается по многим причинам. *Во-первых*, отдельные элементы скелета нам понадобятся при обозначении реперных точек в процессе манипуляций на животных, в том числе при осуществлении стереотаксических операций. *Во-вторых*, исследование количественных параметров нижней челюсти или мандибулярный метод является важнейшим приемом генетического контроля [656]. *В-третьих*, а это одна из главных задач, необходимо соотнести точки опорного аппарата человека и тех животных, которые понадобятся при биомоделировании. *В-четвертых*, мы хотели бы выделить те особенности скелета животных, которые определяют главные задачи и цели борьбы за выживание [84].

Оси вращения имеются в организме человека и животных. Примерами являются позвоночный столб и многочисленные суставы, благодаря которым, например, рука может вращаться вокруг своей оси. Но все же наиболее яркий пример — это наш позвоночный столб. Его латинское название *spina* — хребет. Первоначально «спина» означало длинную, тонкую колючку терна. А наш позвоночный столб получил название *спина* за острые остистые отростки позвонков, которые выступают на спине. Отдельные кости позвоночного столба называют позвонками, или по-латыни *vertebra* от лат. *vertere* — вертеть, крутить, так как сочленения отдельных позвонков позволяют поворачивать голову и туловище.

У *человека* позвоночный столб насчитывает 33 позвонка и подразделяется на отделы. Первые 7 позвонков образуют шейный, или цервикальный, отдел позвоночника. Затем идет грудной, или торакальный, отдел, состоящий из 12 позвонков. Ниже пояса находится поясничный отдел позвоночника, содержащий 5 массивных позвонков, который называется люмбальным.

Крестцовый отдел состоит из 5 позвонков. Позвонки здесь вместе с тазовыми костями образуют некоторое подобие креста. Древние называли эти позвонки сакральными, потому что у животных именно эту часть обычно использовали для жертвоприношений.

Имеется 4 копчиковых, или каудальных, позвонка, от cauda — по-латыни хвост. Это рудимент хвоста, а позвонки слились воедино, и называются одним словом — копчик.

Скелет различных животных имеет разную плотность и крепость. Так, скелет *кошки* очень легкий и крепкий, подвижный и эластичный. Хребет удлиненный, поясничные и крестцовые позвонки сросшиеся, а остальные — подвижные. Грудная клетка в начальной части сужена больше, чем у собак. Ключица у кошек развита сильнее, чем у собак. Конечности прямые. На концах пальцев имеются подвижные когти, которые кошка может втягивать и выпускать в случаях необходимости. Мышцы и сухожилия хорошо развиты.

Скелет головы млекопитающих (череп) имеет мозговой и лицевой отделы.

Мозг человека и животных защищен плотной костной коробкой. Греки называли череп *kranion*. От этого слова происходит *краниология* — раздел антропологии, изучающий черепа, *краниометрия* — измерение черепа, метод исследования в антропологии; *краниальный* — черепной или расположенный ближе к голове.

Лицевой отдел черепа располагается впереди и снизу (оровентрально) по отношению к мозговому отделу. Такое взаиморасположение может значительно варьировать в зависимости от степени развития того или другого. Для приблизительного уяснения их взаимоотношения измеряют так называемый лицевой угол. Линии, образующие этот угол, проходят от середины наружного слухового прохода до тела резцовых костей и отсюда по касательной к выдающейся точке лба. Например, лицевой угол скелета головы *человека* и некоторых *обезьян* приближается к прямому, а соответствующий угол у мини-свиней, овец, кошек, собак и других животных — острый (34–41°). Это показывает, что у *человека* сильно развит мозговой отдел черепа и укорочен лицевой, а у большинства животных их можно признать развитыми более или менее равномерно.

Мозговой отдел *мини-свиней*, как и у других животных, включает затылочную кость, имеющую уплощённое тело. У длинноголовых рас животных череп сильно вытянут по сагиттальной оси. Лицевой отдел скелета головы мини-свиней имеет форму четырёхгранной пирамиды вследствие сильного сужения лицевого черепа к резцовой области. У самцов старше 3 лет изо рта торчат клыки сверху и снизу — чем старше зверь, тем больше клыки. Как всякий дикий вид, кабан имеет широкие вариации изменчивости, вот почему его можно использовать при выведении различных пород мини-свиней и использовать в биомоделировании.

На свиньях успешно изучаются различные аспекты трансплантации костной ткани. Большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее успешно происходит приживление денатурированной кости, поскольку это стимулирует дифференцировку костной ткани трансплантационного ложа и формирование соединительно-тканных мостиков [360, 572].

Имеются экспериментальные данные, правда, пока малочисленные, о возможной коррекции болезни Виллибранда путем трансплантации костного мозга от здоровых свиней к больным [33].

У мелких жвачных особенно резко отличается устройство лобных костей вследствие неодинакового расположения, по сравнению с собаками и кошками, роговых отростков. В силу этого лобные кости сильно выпуклы в области основания роговых отростков, причём последние в местах отхода от лобных костей сближены друг с другом.

Скелет головы *собак* по своей форме чрезвычайно разнообразен. Существуют длинноголовые (дог, борзые и др.), короткоголовые (мопс, бульдог) и с головой умеренной длины (пинчер, английский бигл) собаки, причём колебания в длине падают на лицевой отдел черепа. У длинноголовых животных мозговой отдел черепа на уровне скуловых дуг уже, чем у короткоголовых, наружный саггитальный гребень сильнее развит, а профиль лба и носа очень слабо вогнут. Черепная коробка *кошек* удлиненная, с большими глазными впадинами и хорошо выраженным сводом. Череп у кошек укорочен, хорошо развита задняя часть. Лицевая (передняя) часть небольшая. Скелет головы *кролика* состоит из 25 костей. Высота и ширина черепа уступает длине, так как у кроликов хорошо развит лицевой отдел черепа. Череп *крысы* состоит из 11 парных и 6 непарных костей, из них 15 костей приходится на лицевую и 13 на мозговую часть черепа.

Позвоночный столб животных, как и у человека, состоит из позвонков, в которых различают тело, дугу, позвоночное отверстие и отростки: остистый и два поперечных. Кроме того, в каудальной части грудного и поясничного отделов у собаки выражены добавочные отростки. Позвоночные отверстия всех позвонков составляют позвоночный канал, в котором расположен спинной мозг.

Сравнивая шейный отдел осевого скелета у лабораторных животных следует остановить внимание на следующих различиях, связанных с особенностями образа жизни, т. е. со способами питания и поведением животных.

Шейный отдел у *мини-свиней*. Пять последних позвонков имеют очень короткие тела, без вентральных гребней, с плоскими головками и пологими ямками. Поперечно-рёберные отростки разделены на меньший, направленный в боковую сторону и назад, отпрыск и больший, направленный вниз пластинчатый, увеличивающийся от 3 до 6-го позвонка, отпрыск. Эти отпрыски налегают черепицеобразно один на другой. Остистые отростки сравнительно сильно развиты и удлиняются спереди назад, так что самый высокий из них находится на 7-м позвонке. У *собак* шейный костный рычаг умеренной длины, (с прочно скреплёнными сегментами, на которых рельефно выступают как поперечно-рёберные отростки с отпрысками вниз, так и остистые отростки, повышающиеся от 3 к 7. Позвоночный столб *собаки* имеет следующее количество позвонков по различным его отделам: в шейном — 7, грудном — 13, поясничном — 7, крестцовом — 3 сросшихся позвонка, которые составляют крестцовую кость, в хвостовом отделе число позвонков не постоянно — от 18 до 22.

Грудной отдел у *мини–свиней* состоит из 14 грудных сегментов, но бывают нередко вариации в сторону увеличения до 15, реже 16, а в исключительных случаях до 17 сегментов. Грудной отдел *собак* обладает 13 сегментами. На телах позвонков вентральных гребней нет. Остистые отростки более цилиндричны, чем у других животных. Из них первые шесть мало разнятся по своей длине и до 10-го наклонены назад, 11-й принято считать диафрагматическим.

Сравним общие и отличительные параметры скелета у разных животных и определим реперные точки. Форма поперечного сечения грудной клетки значительно разнится у различных млекопитающих, особенно в передней половине. Это сечение может иметь: форму поперёк поставленного овала, т. е. с короткой высотой и значительной шириной, как, например, у человека; приблизительную форму круга, как, например, у хищников, и форму отвесного овала, или точнее, треугольника, т. е. с высотой, более значительной, чем ширина, как, например, у домашних животных. Шейный отдел *собак* относительно короче, чем у крупных животных, но длиннее, чем у овец и свиней. На 4, 5, 6 и 7-м позвонках имеются ясно выраженные остистые отростки, напоминающие таковые у овец и другого рогатого скота.

Мини-свиньи обладают длинной поясницей (7 позвонков), но соединения суставных отростков имеют у них устройство с уклоном в сторону прочности, так как передние суставные отростки вправлены в задние, как ось во втулку колеса, в силу чего получаются очень крепкие замки. Обширность поясницы и прочность связи соответствуют здесь большой ёмкости брюшной полости. Количество длинных поясничных позвонков варьирует: обычно их бывает 7, иногда 6 или, редко, 5. Хвостовый отдел содержит 20–23 позвонка.

У *мелкого рогатого скота* (овцы, бараны) налицо все признаки обширного и прочного поясничного отдела, причём сравнительно большая протяжённость поясницы (6 позвонков) обусловлена удлинением тел позвонков, а ширина — хорошо развитыми поперечно-рёберными отростками.

Поясничный отдел *собак* с 7 (6) позвонками, довольно длинный. Нервные дужки сильно отростчатые. Суставные отростки напоминают таковые у крупных животных.

Хвостовый отдел *собак* включает 20—22 позвонка, из которых первые пять хорошо развиты и имеют даже суставные отростки с суставными поверхностями. Начиная с 4-го (5-го), тела позвонков снабжены гемальными отростками; постепенно уменьшаясь, они сохраняются до 16-го позвонка. Другие *хищные,* особенно из семейства *кошек*, обладают длинной поясницей (7 позвонков); устройство соединений суставных отростков позволяет разнообразить движения. Между грядой остистых и поперечнорёберных отростков сравнительно сильно развита ещё гряда сосцевидных и гряда добавочных отростков. Таким образом, у хищных все оттенки построения поясничного отдела соответствуют облегчённой и диференцированной подвижности.

Позвоночник *кролика* имеет 46 позвонков, из них шейных — 7, грудных — 12 или 13, поясничных — 7 или редко 6, крестцовых — 4 и хвостовых — 16 или реже 15. Крестцовые позвонки сливаются в одну крестцовую кость.

Позвоночный столб *крысы* состоит из пяти отделов: шейного — 7 позвонков; грудного — 13 позвонков, от которых отходят 13 пар ребер; поясничного — 6 позвонков; крестцового — 4 сросшихся позвонка; хвостового — 27 или 30 позвонков.

Позвоночник *морских свинок* состоит из 36–37 позвонков, из них 7 шейных, 13 грудных, 6 поясничных, 4 крестцовых и 6–7 хвостовых. В грудной части имеется 13 ребер, из них 6 истинных и 7 ложных. Грудина состоит из 5 поздноспаивающихся частей, причем рукоятка и мечевидный отросток срастаются лишь у старых животных.

Крестцовый отдел образовался вследствие слияния 3–5 позвонков, (у *овец* и *коз* 4, а нередко 3, у *мини-свиней* 4, у *собак и кошек* 3) и представляет неподвижный отдел позвоночного столба. Крестцовая кость прочно вклинена между крыльями подвздошных костей таза, который через её посредство упирается в позвоночный столб. Благодаря таким взаимоотношениям тазовые конечности могут легко толкать туловище вперёд.

Значение хвоста у животных довольно разнообразно. Водные позвоночные используют его как главное орудие передвижения. У наземных хвост играет роль руля *(белка, лиса),* дополнительного орудия хватания *(обезьяна),* отпугивания насекомых (большинство животных) или, наконец, за ненадобностью совершенно исчезает как таковой, оставляя лишь небольшие остатки сросшихся в одну хвостовую косточку позвонков (*человек*). У животных количество позвонков хвоста довольно сильно варьирует даже у одного и того же вида (у *лошадей* 15–49, у *рогатого скота* 18–20, у *овец* 3–24, у *коз* 12–16, у мини-*свиней* и *собак* 20–23). Лишь у хищных хвост до некоторой степени может играть роль руля (особенно у *кошачих).*

Следует остановиться на особенностях соединения костей конечностей у животных. Локтевой сустав лишь у *собак и кошек* построен так, что позволяет не только разгибание и сгибание, но и небольшое вращение; у остальных домашних животных этот сустав может производить движения, как у лошади, т. е. вокруг одной оси. На связках незначительное различие выражается в том, что боковая латеральная связка, а у *собак и кошек* и медиальная, расщеплена в дистальном направлении на две ветви, закрепляющиеся одна на лучевой, а другая—на локтевой кости.

Движение между костями предплечья имеется только у *собак и кошек,* и то очень ограниченное, допускающее слабое вращение лучевой кости около локтевой. Эта функция ограничена как боковыми связками, так и особой кольцевой связкой луча, которая начинается от связочного бугра лучевой кости и оканчивается на дорзо-медиальном крае локтевой кости. Запястный сустав в смысле движений имеет некоторые особенности у *собак и, особенно*

у кошек в том отношении, что позволяет движения отведения и приведения, а также слабо выраженного вращения по продольной оси. В области соединения дистального ряда костей запястья с пястными костями движения у *кошек* и *собак* также возможны, тогда как у крупных животных они сведены к нулю.

Особенность связочного аппарата животных заключается в том, что, в зависимости от количества костей запястья, межкостных связок бывает то больше, то меньше: у *жвачных* — меньше, у *всеядных* —больше и ещё больше у *собак*. Связочные волокна между пястными костями у *всеядных* (3–4) и у *собак* (2–5) создают подвижность одной кости около другой. У *жвачных* существуют связки, соединяющие рудиментарную пястную 5-ю кость с запястной 4-й и с основной пястной костью (3 + 4). Биомодели паталогии представлены в табл. 83.

Таблица 83

Генетически обусловленные биомодели для исследования костной и мышечной систем

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель для изучения врожденного нарушения костной и опорно-двигательной систем и для исследований в эмбриологии	Мыши	Линии: B10.UW/Sn C57BL/6Y-Hi/+ Naked-Splotch RaSd, ruc^{e}t, 129/ReDg-Fu/+	В С	30-40 г	До 2 мес.
Биомодель хондромукоидальной патологии человека, обезьян, скота, собак и других животных при рецессивном гене хондродистрофии, определяющем аномалии хрящей и слабость окостенения	Кролики	Линия AC/J	В	2,4 кг	7 мес.- 4 года
Генетически Sb предопределённая модель расщепленных губы и нёба, а также деформаций позвоночника	Кролики	Линия AC/J	В	2,5-4 кг	7 мес.- 4 года
Биомодель для исследования мышечной дистрофии с пролиферацией ядер сарколеммы и увеличением количества интерстициальной ткани	Мыши	Линия 129/ReJ-+dy	В С	30-40 г	До 6 мес.
Модель миопатии Дюшенна человека с дистрофической миотонией со 100%-ной врождённой миопатией в возрасте 60-200 дней (у 43% – до 30 дней), с сухим некрозом, жировой инфильтрацией и пролиферацией мышц соединительной тканью	Хомячки	Линия 14.6	В С	120 г	До 200 дней

Депо или донатор: биомоделирование остеофункций

Костная ткань является резервуаром и донатором жизненно важных веществ, которые избыточно расходуются в процессе борьбы организма за выживание. Остеопенический синдром неизбежно развивается при многих тяжелых заболеваниях с разным патогенезом и с возрастом, особенно у женщин после менопаузы.

Все известные этиологические факторы, приводящие к возникновению остеопороза, объединены общим патогенетическим ауторегуляторным механизмом воспроизведения костного матрикса. Он служит основой развития остеопенического или остеопоротического синдрома. Внеклеточный матрикс, будучи продуктом биосинтетической деятельности клеток, не остается пассивным и активно влияет на их функции, тем более что сам он не постоянен. Важнейшим условием ауторегуляторного остеогенеза служит процесс взаимодействия остеоцитов, остеобластов и внеклеточного матрикса, что можно хорошо моделировать на животных (табл. 84).

Следует также иметь в виду, что стойкая гиперкальциемия может обусловить ряд тяжелых расстройств сердечной деятельности. Кальциево-фосфорный гомеостаз поддерживается комплексным механизмом его регуляции. Гормональный уровень обеспечивается паратгормоном кальцитонином, 1,25-диоксикальциферолом, являющимся метаболитом витамина Д с гормональной активностью, кортизолом, половыми стероидами и другими гормонами. Экскреторный уровень обеспечивается кишечником, почками и скелетом, как резервуаром Са и Р, откуда они могут при необходимости извлекаться, а при избытке – откладываться. Концентрация Ca^{2+} в крови может повышаться при гиперпаратиреоидите.

Эти гормональные изменения могут служить одной конечной цели – сохранению минеральной составляющей костного матрикса. В биологическом отношении это целесообразная адаптивная и компенсаторная реакция гормональной системы, регулирующей Са-Р-гомеостаз в ответ на структурные изменения в костных тканях (повышение элиминации из них фосфатных анионов, снижение их минерализации, увеличение пирофосфатов в моче), которые являются проявлением системного остеопенического синдрома вследствие разрушения полифосфатных соединений гидроксиапатита.

Методом инфракрасной спектроскопии показана связь развития лейкемии с увеличением содержания в костях кислых форм ортофосфата кальция — $Ca(H_2PO_4)_2$, который обладает наибольшей растворимостью среди других фосфатов — $CaHPO_4$ и $Ca_3(PO_4)_2$. Этот переход среднего ортофосфата в кислые формы обусловливает повышенную элиминацию фосфатных анионов из кристаллической компоненты костей, что, в свою очередь, приводит к нарушению минерализации костной ткани. Вынос кальциевых и фос-

фатных соединений из костей способствуют прогрессивному развитию остеопороза и изменению минерального состава мочи. Практически весь фосфор в моче находится в виде ортофосфата.

Органическая матрица вследствие разрыва С–О связей деформируется и теряет способность накапливать и удерживать ионы Са, что также усиливает процесс деминерализации в твердых тканях. Ускорение элиминации фосфатных анионов из кости вызывает повышение уровня пирофосфатов в моче, что является дополнительным подтверждением наличия генерализованного или системного остеопороза.

Как известно, митохондриальная ДНК (мДНК) обеспечивает автономный биосинтез белков, в том числе ферментов, снабжающих организм энергией за счет окислительного фосфорилирования — синтеза АТФ. Митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью — скорость эволюции мДНК превышает таковую ядерной ДНК (яДНК) в 10–20 раз. Высокий уровень мутагенеза мДНК объясняется отсутствием эффективных систем репарации, измененным генетическим кодом и протекающими в митохондриях окислительно-восстановительными процессами. мДНК подвергается атаке свободными радикалами, поскольку митохондрии являются основным источником таких соединений в организме, а их ДНК особенно чувствительна к окислению. Скорость окисления ДНК в митохондриях значительно выше, чем в ядре. Уязвимость мДНК обусловлена тем, что она не содержит гистоновых белков, которые связаны с ядерной ДНК и защищают её. Кроме того, митохондральные гены только в минимальной степени обслуживаются ферментами, заменяющими окисленные участки ДНК в клеточном ядре.

В экспериментальной стоматологии для изучения особенностей формирования дентина, периодов кальцинации, тканевых перестроек в процессе развития зубов, а также изыскания возможностей их трансплантации [547] в качестве биомодели функционирования костной ткани активно используются мини-свиньи [39, 104, 320].

Парность зубов позволяет строить числовую формулу лишь по одной половине дорзальной и вентральной аркад. При биомоделировании в стоматологии следует учитывать некоторые особенности животных. Взяв половину зубов каждой аркады, составляют формулу, где цифры над чертой означают половину количества зубов дорзальной аркады, а под чертой вентральной аркады. У *морской свинки* 20 зубов. Жевательная поверхность коренных зубов у свинок снабжена невысокими тупыми бугорками. У *крыс* нет клыков и премоляров, всего зубов 16. Эмаль покрывает резцы лишь на передней поверхности, в связи, с чем эти зубы имеют острый край и легко затачиваются. У большинства млекопитающих аркады верхних и нижних зубов, следовательно, и челюсти, строго противолежат друг другу и совпадают. Челюсти с такими зубами называются изогнутыми, или совпадающими (*хищ-*

ные, всеядные). У других млекопитающих верхняя аркада имеет более широкие коренные зубы и верхние челюсти шире расставлены, так что только часть каждого нижнего коренного зуба совпадает с частью противолежащего верхнего. Такие челюсти называются анизогнатными, или несовпадающими (у *жвачных*).

Другим приемом биомоделирования является контроль генетической стандартности лабораторных мышей, осуществляемый методом *мандибулярного анализа*. Этот метод был предложен сотрудником Британского центра лабораторных животных М. Фестингом в начале 70-х годов XX века [207]. Мандибулярный метод генетического контроля лабораторных мышей, заключающийся в многофакторном анализе с помощью компьютеров ряда параметров нижней челюсти. Этот метод является разновидностью остеометрического или краниометрического анализа. В основу метода положен один из генетических принципов согласно которому форма мандибулы детерминируется большим числом генов, локализованных в разных хромосомах (рис. 10).

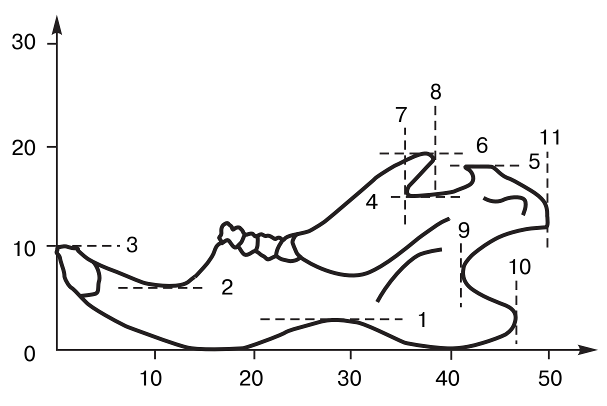


Рис. 10. Основные реперные точки, снимаемые с правой ветви мандибулы: 1-6 – расстояние по вертикали, 7-11 – расстояние по горизонтали

Этот метод основан на использовании и вычислении функции обобщенного *Махаланобисова расстояния*, характеризующего вероятность принадлежности особи к одной из групп. Данный метод оценивает не гомозиготность, а степень соответствия отдельных индивидов краниометрическому стандарту линии. Он позволяет определять, к какой линии или колонии относится данное животное или группа животных и идентифицировать линейную принадлежность. Можно выяснить, насколько данная выборка животных соответствует стандартным образцам той линии, к которой она предположительно относится [588, 589]. Данный метод позволяет обнаруживать расхождение сублиний, происходящее за счет накопления невидимых мутаций и оценивать степень генетического сходства или отличия соответствующих линий и популяций.

В табл. 84 представлены данные нашей сотрудницы Е.Ф. Шмидт по классификации линейных мышей. Аббревиатурой МС обозначен мандибулярный стандарт линий или тестируемой выборки. Следует подчеркнуть, что уже далеко не новый мандибулярный метод позволяет надежно идентифицировать линейную принадлежность и аутентичность исследуемых животных генетическому стандарту линии или стока. Это определяется тем, что

Таблица 84

Результаты идентификации линейной принадлежности мышей путём вычисления реперов Махаланобиса и расстояний (МР) между ними

№ п/п	МР относительно МС линии						Отнесены по минимальному МР	Причина ошибки идентификации
	A/Sn	AKR	BALB/c	CC57W	NZW	SWR		
1	77,16	14,02	127,3	53,12	30,54	82,60	AKR	—
2	31,48	11,67	81,27	54,28	38,62	57,62	AKR	—
3	72,02	15,08	171,15	78,78	26,13	68,92	AKR	—
4	59,64	16,21	153,05	99,01	20,84	61,32	AKR	—
5	32,64	14,84	91,76	71,61	24,02	30,89	AKR	—
6	86,18	42,89	92,18	38,59	42,72	58,20	CC57W	?
7	57,34	8,45	63,31	84,88	19,51	21,95	AKR	—
8	77,41	23,25	41,91	88,87	29,72	27,55	AKR	—
9	97,81	105,52	125,69	171,77	76,28	134,19	—	Кальцификация
10	85,17	28,63	70,95	46,55	56,53	84,71	AKR	—
$M_{ср}$	67,72	28,06	101,86	78,75	36,49	62,80	AKR	—
Сигма	21,13	27,53	39,10	36,28	17,05	31,60	—	—

для составления морфометрических стандартов выбрана нижнечелюстная кость (мандибула), поскольку: во-первых, ее форма, описываемая 13 параметрами, зависит от большого числа генов, т. е. является *полигенно-обусловленным* признаком; во-вторых, в отличие от большинства количественных показателей она представляет собой *высоконаследуемый* признак; в-третьих, условия содержания и особенности кормления животных могут изменить размеры челюсти, но *не влияют* на ее форму.

Модифицированный метод мандибулярного анализа используется в НЦБМТ РАМН с 1976 г. [588, 589].

Костная ткань является резервуаром и донатором жизненно-важных веществ, которые избыточно расходуются в процессе борьбы организма за выживание. Остеопенический синдром неизбежно развивается при многих тяжелых заболеваниях с разным патогенезом и с возрастом, особенно у женщин после менопаузы.

Все известные этиологические факторы, приводящие к возникновению остеопороза, объединены общим патогенетическим ауторегуляторным механизмом воспроизведения костного матрикса. Он служит основой развития остеопенического или остеопоротического синдрома. Внеклеточный матрикс, будучи продуктом биосинтетической деятельности клеток, не остается пассивным и активно влияет на их функции, тем более, что сам он не постоянен. Важнейшим условием ауторегуляторного остеогенеза служит процесс взаимодействия остеоцитов, остеобластов и внеклеточного матрикса, что можно хорошо моделировать на животных (табл. 83).

Следует также иметь в виду, что стойкая гиперкальциемия может обусловить ряд тяжелых расстройств сердечной деятельности. Кальциево-фосфорный гомеостаз поддерживается комплексным механизмом его регуляции. Гормональный уровень обеспечивается паратгормоном кальцитонином, 1,25-диоксикальциферолом, являющимся метаболитом витамина Д с гормональной активностью, кортизолом, половыми стероидами и другими гормонами. Экскреторный уровень обеспечивается кишечником, почками и скелетом, как резервуаром Са и Р, откуда они могут при необходимости извлекаться, а при избытке – откладываться. Концентрация Ca^{2+} в крови может повышаться при гиперпаратиреоидите.

Эти гормональные изменения могут служить одной конечной цели – сохранению минеральной составляющей костного матрикса. В биологическом отношении это целесообразная адаптивная и компенсаторная реакция гормональной системы, регулирующей Са- Р- гомеостаз, в ответ на структурные изменения в костных тканях (повышение элиминации из них фосфатных анионов, снижение их минерализации, увеличение пирофосфатов в моче), которые являются проявлением системного остеопенического синдрома вследствие разрушения полифосфатных соединений гидроксиапатита.

Методом инфракрасной спектроскопии показана связь развития лейкемии с увеличением содержания в костях кислых форм ортофосфата кальция — $Ca(H_2PO_4)_2$, который обладает наибольшей растворимостью среди других фосфатов — $CaHPO_4$ и $Ca_3(PO_4)_2$. Этот переход среднего ортофосфата в кислые формы обусловливает повышенную элиминацию фосфатных анионов из кристаллической компоненты костей, что в свою очередь, приводит к нарушению минерализации костной ткани. Вынос кальциевых и фосфатных соединений из костей способствуют прогрессивному развитию остеопороза и изменению минерального состава мочи. Практически весь фосфор в моче находится в виде ортофосфата.

Органическая матрица вследствие разрыва С-О связей деформируется и теряет способность накапливать и удерживать ионы Са, что также усиливает процесс деминерализации в твердых тканях. Ускорение элиминации фосфатных анионов из кости вызывает повышение уровня пирофосфатов в моче, что является дополнительным подтверждением наличия генерализованного или системного остеопороза.

Как известно, митохондриальная ДНК (мДНК) обеспечивает автономный биосинтез белков, в том числе ферментов, снабжающих организм энергией за счет окислительного фосфорилирования – синтеза АТФ. Митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью – скорость эволюции мДНК превышает таковую ядерной ДНК (яДНК) в 10-20 раз. Высокий уровень мутагенеза мДНК объясняется отсутствием эффективных систем репарации, измененным генетическим кодом и протекающими в митохондриях окисли-

тельно-восстановительными процессами. мДНК подвергается атаке свободными радикалами, поскольку митохондрии являются основным источником таких соединений в организме, а их ДНК особенно чувствительна к окислению. Скорость окисления ДНК в митохондриях значительно выше, чем в ядре. Уязвимость мДНК обусловлена тем, что она не содержит гистоновых белков, которые связаны с ядерной ДНК и защищают её. Кроме того, митохондральные гены только в минимальной степени обслуживаются ферментами, заменяющими окисленные участки ДНК в клеточном ядре.

Другим аспектом биомоделирования функций костной системы является физиологический механизм устранения избыточных и аномальных клеток, необходимый для поддержания тканевого гомеостаза, получивший название *апоптоз*. Появление нового класса антирезорбентов костной ткани — бисфосфонатов, способных индуцировать апоптоз остеокластов, повысило интерес к проблемам биомоделирования процессов остеопороза с целью повышения эффективности его терапии.

Этому способствовало, наряду с позитронно-эмиссионной, магнитнорезонансной томографией и спектроскопией, внедрение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) для прижизненной визуализации апоптоза в костной ткани. Эти методы важны и при исследовании и биомоделировании процессов деградации хрящей и костей при ревматоидном артрите. С помощью ОФЭКТ на мышах C57BL/6Y-Hi/+ и кроликах FC/J показано, что ^{14}C-DG – дигоксин (радиоактивный зонд) резко накапливается в области воспаления и костно-хрящевой деструкции. Противовоспалительные, иммуносупрессивные и гормональные препараты, в частности преднизолон (в течение 4 суток после введения животным бычьего коллагена II типа), снижали содержание количества радиозонда по сравнению с животными контрольной группы.

При использовании однофотонной и ультразвуковой остеоденситометрии, рентгеноморфометрии и других методов констатируется факт снижения минеральной плотности и прочностных характеристик костной ткани, её ускоренное старение у лиц, подверхшихся воздействию малых доз внешнего облучения и других экологически неблагоприятных факторов. В лучевой модели остеопороза отмечены преостеобластический «провал», деструкция костного матрикса, диспластический фиброз, кумуляция радионуклидов в кристаллах гидроксиапатита, нарушение энергетического метаболизма. При радиационном поражении страдают делящиеся клетки, прежде всего преостеобласты, в которых тормозится митоз. Его восстановление, как и явления ликвидации радиационного блока митозов в других клеточных системах, требует дополнительных источников энергии, которые вовлекаются в восполнение тканевого ущерба в виде фосфатных ресурсов, АТФ, паратгормона, кальцитонина и неспецифических гормонов (инсулина, картизола, сомототротина, половых гармонов и т.д).

В последние годы признается общепринятым использование ОФЭКТ и других методов анализа для выявления нарушений остеообразования на ранних стадиях, а также для мониторинга больных остеопорозом, что делает этот метод наиболее оптимальным приемом в биомоделировании на современном этапе развития науки.

Если остеопению и остеопороз рассматривать как общебиологическое явление, то все изменения биоэнергетических процессов, которые прослеживаются при системном остеопорозе, можно перенести на другие клинические формы, так как конечный результат один и тот же. В последние годы формируется мнение о том, что состояние костной ткани является более вероятным *предиктором продолжительности жизни*, нежели уровень артериального давления или холестерина. В гл. 35 и 37 мы вернемся к этим вопросам. Но в данный момент можно с уверенностью сказать, что итерационные математические модели могли бы сделать эту версию более правдоподобной.